

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 10

ÉTUDE CRITIQUE
de L'AMÉLIORATION SPONTANÉE
du DIABÈTE SUCRÉ

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

JEUDI 20 DÉCEMBRE 1956

PAR

ROGER BROU

né le 15 Janvier 1931 à TROUILLAS (Pyrénées Orientales)

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Examineurs
de la Thèse**

{ MM. BOULET, professeur. *Président.*
PAGÈS, professeur.
MIROUZE, agrégé.
MACABIÈS, agrégé. }

Assesseurs.

MONTPELLIER
IMPRIMERIE PAUL DEHAN

1956

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 10

ÉTUDE CRITIQUE de L'AMÉLIORATION SPONTANÉE du DIABÈTE SUCRÉ

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

JEUDI 20 DÉCEMBRE 1956

PAR

ROGER BROU

né le 15 Janvier 1931 à TROUILLAS (Pyrénées Orientales)

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE



**Examineurs
de la Thèse**

MM. BOULET, professeur, *Président*.
PAGÈS, professeur.
MIROUZE, agrégé.
MACABIÈS, agrégé.

Assesseurs.

MONTPELLIER
IMPRIMERIE PAUL DEHAN

1956

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs honoraires

MM. VILLARD, L. RIMBAUD, BOUDET,
EUZIÈRE, *doyen honoraire*, J. DELMAS, MARGAROT PECH, BAUMEL.

Professeurs

Chaires

Anatomie	MM. LAUX.
Histologie	TURCHINI, <i>assesseur</i> .
Physiologie	HÉDON.
Physiologie appliquée	LOUBATIÈRES.
Chimie biologique médicale et toxicologie.....	CRISTOL.
Physique médicale.....	BÉNÉZECH.
Anatomie pathologique et médecine expérimentale.....	CAZAL.
Microbiologie	CARRÈRE.
Hist. naturelle méd., parasitol. et méd. exotique...	HARANT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	PAGÈS.
Thérapeutique et clinique des maladies infectieuses...	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	BERT.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale.....	FOURCADE.
Technique opératoire et chirurgie expérimentale.....	LAPEYRIE.
Pathologie et clinique propédeutique chirurgicales.....	MOURGUE-MOLINES.
Pathologie et clinique propédeutique médicales.....	PUECH.
Clinique médicale	GIRAUD, <i>doyen</i> .
—	BOULET.
Clinique chirurgicale.....	LAPEYRIE.
—	AIMES.
Clinique obstétricale.....	CADERAS DE KERLEAU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses.....	LAFON.
Clinique des maladies des enf. et hyg. du 1 ^{er} âge.....	CHAPTAL.
Clinique de dermatologie et syphiligraphie.....	P. RIMBAUD.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	ETIENNE.
Clinique urologique.....	TRUC.
Clinique gynécologique.....	ROUX.
Clinique ophtalmologique.....	DEJEAN.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale...	TERRACOL.
Clinique pneumo-phtisiologique	VIDAL.
Carcinologie	LAMARQUE.
Electro-radiologie	BÉTOULIÈRES.

Professorat à titre personnel

Histologie

Professeurs sans chaire

Pathologie médicale..... BOUCOMONT.

Maîtres de conférences agrégés et agrégés en exercice

	MM.		MM.
Anatomie.....	GUERRIER, <i>m. de c. agr.</i>	Chirurgie.....	JOYEUX, <i>agr.</i>
Physiologie.....	MACABIES <i>m. de c. agr.</i>	—	NÈGRE, <i>agr.</i>
Bactériologie.....	ROUX, <i>m. de c. agr.</i>	—	ROMIEU, <i>agr.</i>
Parasitologie.....	RIOUX, <i>m. de c. agr.</i>	—	MARCHAL, <i>agr.</i>
Pathol. expériment.....	PASSOUANT, <i>m. de c. agr.</i>	Obstétrique.....	DURAND, <i>agr.</i>
Médecine.....	SERRE, <i>agr.</i>	Pédiatrie et	
—	BALMÈS, <i>agr.</i>	Puériculture.....	JEAN, <i>agr.</i>
—	BERTRAND, <i>agr.</i>	Ophtalmologie.....	VIALLEFONT, <i>agr.</i>
—	LATOUR, <i>agr.</i>	Neuro-chirurgie.....	GROS, <i>agr.</i>
—	MIROUZE, <i>agr.</i>	Odonto-stomat.....	N.,,

Chargé de cours à titre permanent

Obstétrique..... COLL DE CARRERA,
agrégé libre.

Enseignements complémentaires

Des conférences annexes régulières renforcent l'enseignement de base de ces diverses disciplines. D'autres assurent des enseignements complémentaires (embryologie, sérologie, chirurgie de la tuberculose, clinique gastro-entérologique, cardiologie, médecine exotique, anesthésiologie, odonto-stomatologie, médecine du travail, biologie de l'éducation physique, etc...).

A MON PERE, A MA MERE

Faible témoignage de ma gratitude infinie
et de ma constante affection.

A MON FRERE

A TOUS LES MIENS

A Monsieur Etienne BUZAN

A MES AMIS

R. B.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur BOULET

Professeur de Clinique Médicale

Pour le grand honneur qu'il nous a fait en
acceptant de présider notre thèse.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre vive
reconnaissance et de notre profond respect.

R. B.

A NOS JUGES :

Monsieur le Professeur PAGES

Professeur de Pathologie et de Thérapeutique générales

Nous le remercions de l'intérêt qu'il a su nous faire porter à son enseignement. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse estime.

Monsieur le Professeur Agrégé MIROUZE

En le remerciant d'avoir bien voulu nous confier le sujet de ce travail. Nous avons trouvé en lui, le meilleur guide au cours de cette dernière année d'études. Qu'il trouve ici l'hommage de notre respectueux attachement.

Monsieur le Professeur Agrégé MACABIES

Il a bien voulu accepter d'être notre juge. Nous le remercions de son accueil et l'assurons de notre profonde gratitude.

R. B.

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX DE MONTPELLIER

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX DE LYON

A NOS MAITRES
DE L'HOPITAL MILITAIRE DESGENETTES

A NOS SUPERIEURS HIERARCHIQUES
DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE

A TOUS MES CAMARADES
DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE

R. B.

INTRODUCTION

Les possibilités d'amélioration spontanée dans l'évolution habituelle du diabète sucré

Guérit-on du diabète ? C'est là une question d'importance non seulement pratique mais doctrinale, qui ne constitue pas un problème nouveau, mais dont l'intérêt se trouve accru par les travaux de ces dernières années.

Indépendamment de la gravité qui tient aux accidents dont la vie du diabétique est menacée, il est universellement admis que le diabète ne présente aucune tendance à l'amélioration, et qu'au contraire des règles assez précises déterminent son évolution que l'on peut schématiquement diviser, avec P. GUINET en trois étapes. La première ou phase pré-diabétique est marquée par une obésité de suralimentation, où seule l'épreuve d'hyperglycémie provoquée décèle les perturbations du métabolisme hydrocarboné. La deuxième étape est celle du diabète vrai, hyperglycémique, acidocétosique ou non, exposant beaucoup moins aux complications infectieuses depuis l'avènement de l'insuline. La dernière phase enfin est caractérisée par les diverses complications dégénératives du diabète : complications cutanées, nerveuses, vasculaires, rénales, cardiaques, oculaires, etc...

Et cependant, d'assez nombreux cas viennent faire exception à cette règle générale. Citons d'abord les « diabètes transitoires » qui avaient déjà été signalés par FRERICHs et dont on connaît plusieurs exemples. Les pédiatres en particulier, ont publié des observations typiques d'enfants convalescents

d'infections aiguës ou ayant subi des agressions vaccinales ou émotives, qui ont présenté un diabète caractérisé, et qui ont ensuite guéri définitivement (au moins avec le recul des observations qui est parfois de 8 à 10 ans). A côté des cas étrangers comme ceux de LAWRENCE et MAC CANCE, ou de ULRICH, il existe une longue série d'observations françaises, telles celles de COMBY, BAUMEL, FERROIR, etc... Quelques-unes intéressent aussi des adultes (BOULIN, BOUR, LETOURNEUR et FERROIR).

Mais bien plus, certains diabètes chroniques guérissent parfois ou du moins s'atténuent de façon notable. Il en est ainsi chez certains sujets avançant en âge. De même, des obèses diabétiques arrivent à ramener leur métabolisme glucidique à la normale après une simple cure d'amaigrissement ; nous en trouvons des exemples dans les travaux de JOSLIN, LAWRENCE, LEDERER, BOULIN, GILBERT-DREYFUS, DARNAUD, etc... et chaque diabétologue en a sûrement des observations typiques. Certes la notion de diabète « suspendu » introduite en 1930 par ESCUDERO, nous incite à garder une certaine circonspection dans les conclusions, mais beaucoup de ces faits sont authentiques.

Dans un récent article consacré à cette question par J. V. GROTT dans la revue *Le Diabète*, numéro de juillet-août 1956, l'auteur fait une revue complète de la littérature mondiale. A côté de quelques cas anciens, parfois imprécis, comme ceux de HOLSTI (1892), WALLIS et ROPER (1913), JONAS et PEPPER (1917) il relève dans l'époque d'entre les deux guerres les cas de ALKERREN (1927), CAMPAGNE (1929), BICKEL, MOZER et JUNET (1935), MALLET-GUY, CHAMBON et PLAUCHU (1936), ILLMANN et WEND (1939). Dans la seule période de 1940 à 1954, 22 travaux sont colligés contenant 77 observations. Ce sont celles de : JENGER et JUNET (1940), 1 cas ; ILLMANN (1941), 1 cas ; GOADBY (1943), 8 cas ; SCHMIDT (1944), 25 cas ; BICKEL (1945) 3 cas ; BALMUS (1946) 1 cas ; VANDENBROECK et FERIN (1947), 1 cas ; RAU (1948), 1 cas ; BASTENIE (1949), 1 cas ; HOET (1950), 2 cas ; CAROLI ETEVE et BERTRAND (1952), 3 cas ; FERROIR (1953), 1 cas ; HONGLER (1953), 1 cas ; MORARD (1953), 10 cas ; STORM MATHISEN (1954), 1 cas ; LEVIN (1954), 1

cas. J. V. GROTT convient cependant que la valeur des arguments dont se servent les auteurs ci-dessus est très variée, et qu'on ne peut considérer comme justifiées que les observations qui se rapportent à une période de contrôle suffisamment longue.

D'autre part, nous devons dès maintenant rappeler que notre travail ne concerne que les améliorations *spontanées* du diabète sucré, et qu'il convient par conséquent d'écarter de notre étude les cas où l'amélioration du diabète est redevable d'un long traitement par l'insuline et le régime, et peut être attribuée à une régénération des cellules bêta du pancréas. Tel n'est pas notre propos ; seuls nous intéressent les diabètes s'atténuant spontanément en dehors de tout effet thérapeutique.

A l'intérieur de ces limites précises, une étude attentive des données de la littérature permet de voir que les améliorations du diabète se rapportent toujours à quelques circonstances bien particulières. Certes on a signalé des guérisons dans des cas très divers tels que maladies infectieuses, traumatismes crâniens, hémorragies cérébrales, lésions diencephaliques ; mais il s'agit là de cas isolés, ne constituant aucun groupement homogène et ne bénéficiant d'aucune explication valable en l'état actuel des connaissances. Les conditions dans lesquelles s'observe l'amélioration spontanée du diabète, peuvent en définitive se résumer aux 3 cas suivants :

— insuffisance rénale

— lésion grave du foie

— déficit du système endocrinien antagoniste de l'insuline.

c'est-à-dire 3 états pathologiques avec leur morbidité propre, ce qui justifie du même coup l'aspect *critique* de notre travail.

Pour étudier ces associations pathologiques, nous avons emprunté certains cas aux données de la littérature ; ce sont

ceux de : CAROLI, ETEVE et BERTRAND (Sem. hopitaux. Paris, 15 III. 1953) MOGENS IVERSEN (Acta Medica Scandinavica, fasc 3, 1950) — GILBERT DREYFUS (Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. Paris, 4 février 1955) STORM MATHISEN (Acta Medica Scandinavica, fasc 5, 1953). Nous y avons ajouté quelques observations personnelles que nous devons à la bienveillance de notre Maître, M. le Professeur P. BOULET, et de M. le Professeur agrégé J. MIROUZE qui a bien voulu nous inspirer le sujet de cette thèse.

La signification biologique de l'amélioration spontanée du diabète, son intérêt théorique et pratique sont d'ailleurs très différents dans chacune des 3 éventualités que nous avons à envisager.

— Il est facile de comprendre que l'insuffisance renale n'améliore qu'apparemment le diabète ; seule, en effet, la glycosurie s'atténue ou disparaît, alors même que l'on assiste le plus souvent à une élévation du taux sanguin du glucose. On mesure ici la valeur de l'étude systématique de la glycémie.

— lorsqu'une lésion du foie est en cause, il s'agit toujours d'une atteinte sévère du parenchyme hépatique, qui n'intervient que par l'épuisement de l'organe, la réduction de sa charge glycogénique. La gravité des lésions rend illusoire la guérison du syndrome diabétique.

— La dernière éventualité que nous examinerons mérite plus d'intérêt. La normalisation du métabolisme hydrocarboné résulte ici d'un hypofonctionnement du système endocrinien antagoniste de l'insuline, qui vient rétablir l'équilibre dans le jeu des stimulations hypoglycemiantes et hyperglycemiantes de l'organisme. A l'ère des diabètes endocriniens, l'intérêt théorique de ces faits apparaît certain, et il est permis d'en attendre de nouveaux progrès thérapeutiques. Mais là encore, quand on passe sur le plan pratique du clinicien, nous verrons que des difficultés ne manquent pas de surgir.

— Telles sont les notions que nous allons étudier dans ce travail pour lequel nous nous proposons d'adopter les divisions suivantes :

PREMIERE PARTIE : « Amélioration » du diabète par insuffisance rénale.

I. Historique.

II. Observations.

III. Rapport entre la glycosurie et la glycémie. Ses variations en pathologie rénale.

1. physiologie de l'excrétion rénale du glucose.

2. l'excrétion urinaire du glucose chez les diabétiques nephropathiques.

IV. Fonctions rénales et sensibilité à l'insuline.

V. Pronostic.

DEUXIEME PARTIE : « Amélioration » du diabète par insuffisance hépatique.

I. Revue de la littérature.

II. Observations.

III. Interprétation physiopathologique.

IV. Rôle cirrhogène du diabète.

V. Pronostic.

TROISIEME PARTIE : « Amélioration » du diabète par insuffisance en hormones hyperglycémiantes.

Généralités :

Chapitre I. : Diabète et Myxœdème.

1. — Effets du myxœdème sur le diabète ; étude clinique à l'aide de 5 observations.

2. — Thyroxine et métabolisme hydro-carboné.

3. — Essai pathogénique.

Chapitre II. : Diabète et Maladie d'ADDISON.

1. — Manifestations cliniques de l'association diabète — maladie d'Addison.

a) le diabète a précédé la maladie d'Addison.

b) la maladie d'Addison a précédé le diabète.

2. — Métabolisme hydrocarboné dans l'association diabète — maladie d'Addison.

3. — Essai pathogénique.

Chapitre III. : Diabète et insuffisance hypophysaire.

1. — Observations.

2. — Interprétation physiopathologique.

CONCLUSIONS.

PREMIERE PARTIE

“ AMELIORATION ” DU DIABÈTE PAR INSUFFISANCE RÉNALE

De nombreux travaux ont mis en évidence la fréquence et la gravité des manifestations rénales au cours de la maladie diabétique. Aux variétés de néphropathies anciennement décrites, est venue se joindre plus récemment un type spécial, la glomerulohyalinose intercapillaire de KIMMELSTIEL et WILSON qui s'avère d'ailleurs plus fréquente qu'on ne l'avait cru d'abord. Pour donner une idée approchée de l'importance considérable des néphropathies diabétiques, nous ne citerons que la statistique de JOSLIN et WILSON qui donne le chiffre de 51,9 % pour l'ensemble des complications rénales au cours du diabète juvénile.

Mais il faut savoir aussi que la néphropathie une fois installée imprime au diabète un caractère particulier, le déforme dans son aspect clinique, modifie l'expression habituelle de ses signes. La diurèse subit des variations plus ou moins grandes ; la densité urinaire change ; mais c'est surtout la glycosurie qui bien souvent est modifiée par le trouble du fonctionnement rénal. Deux éventualités sont possibles à cet égard.

— Ou bien le flux urinaire du glucose est augmenté, la néphropathie surajoutant un véritable diabète rénal au diabète hyperglycémique. Ceci sort du cadre de notre travail.

— Ou bien, et c'est plus souvent le cas, la glycosurie s'atténue ou même disparaît quand survient la lésion rénale. Ces sujets peuvent alors être conduits à penser que le diabète dont ils sont porteurs est en train de guérir, alors qu'il ne s'agit en réalité que d'une amélioration apparente.

Ce sont les faits de cet ordre et les problèmes physiopathologiques qu'ils posent que nous aurons particulièrement en vue dans cette partie de notre ouvrage.

I. — HISTORIQUE

En matière d'albuminuries diabétiques, les anciens auteurs avaient été amenés à séparer deux processus pathologiques de pronostic fort inégal : d'une part, les albuminuries intenses, accompagnées d'œdème, d'hyperazotémie et comportant un pronostic fâcheux ; d'autre part, les albuminuries isolées, paraissant bien tolérées, survenant chez des diabétiques à l'exception de toute autre complication attribuable à proprement parler au mal de Bright. Par opposition aux premières, liées de toute évidence à une altération rénale, celles-là étaient rapportées à diverses causes indépendantes de toute lésion des reins. C'est ainsi que l'expérience de Cl. BERNARD montrant que la piqûre du quatrième ventricule produit, suivant le point lésé, tantôt la glycosurie tantôt l'albuminurie, fut à l'origine d'une première hypothèse selon laquelle l'albuminurie, comme le diabète étaient dues à une irritation bulbaire. BENEKE, lui, pensait que le passage de l'albuminurie dans l'urine s'expliquait par une augmentation de la pression sanguine dans les vaisseaux du rein. Pour PAVY l'albuminurie diabétique reconnaissait un défaut d'assimilation des substances albuminoïdes ingérées en excès. Avec de telles théories pathogéniques, et ayant par ailleurs maintefois constaté que l'apparition de l'albuminurie chez les diabétiques coïncide dans un grand nombre de cas avec une diminution de la polyurie et de la glycosurie, ces auteurs avaient pu considérer l'albuminurie comme un signe de guérison.

Plus tard, TEISSIER et SALLES, travaillant à une classification des albuminuries du diabète, signalent à leur tour la fréquence de « l'albuminurie substitutive », qui évolue après la cessation apparente du diabète. Mais des notions désormais plus justes sur la pathogénie des albuminuries conduit les auteurs à se montrer plus réservés sur l'avenir de ces malades.

L'albumine, en effet, ne saurait filtrer par le rein sans une lésion préalable du parenchyme rénal ; et l'amélioration des signes urinaires du diabète ne doit être considérée que comme un symptôme de l'imperméabilité rénale.

En 1888, LECORCHE et TALAMON écrivaient : « La glycosurie et la polyurie disparaissent, en effet, sous l'influence de la lésion profonde des reins, et en ce sens si l'on veut, le diabète

est guéri... Mais en pareil cas, la persistance de l'albuminurie est souvent fatale, et l'on peut dire que si le diabète paraît guéri, le diabétique est perdu ».

On remarquait d'ailleurs que l'atténuation de la glycosurie marche généralement de pair avec une exagération de la glycémie. R. LÉPINE en 1897 rapporte le cas d'une femme hospitalisée en état de coma diabétique et chez qui la glycémie atteignait le chiffre extraordinaire de 10 gr. 6 pour mille. A l'autopsie on constatait des lésions avancées de néphrite interstielle. Le défaut d'élimination du sucre par la voie rénale expliquait cette hyperglycémie insolite.

En 1898, Ch. ACHARD et Emile WEIL publient l'observation d'un petit diabète avec glycosurie peu élevée, sans polyurie ni polyphagie, reconnu à l'épreuve de glycosurie alimentaire. Un ictus apoplectique survient brusquement. L'urine renferme alors de l'albumine en abondance. La perméabilité rénale recherchée au bleu de méthylène se montre très diminuée. En même temps le sang présente une hyperglycémie très élevée (5 gr. 1 pour mille), tandis qu'au contraire depuis quelques jours le taux du sucre urinaire s'abaissait. Les auteurs concluent : « Ce sont des faits de cet ordre que l'on interprétait autrefois comme des cas de diabètes guéris par l'albumine qui vient se substituer à la glycosurie. En réalité le diabète persiste. L'hyperglycémie s'exagère ».

CASTAIGNE remarque des faits analogues. Dans la thèse d'ESCHBACH qu'il a inspiré en 1939, on retrouve 2 observations typiques où, chez deux diabétiques avec insuffisance rénale, la glycémie se maintenait autour de 3 gr. pour mille malgré la disparition de la glycosurie.

Sur le plan expérimental, de nombreux travaux s'accordent à démontrer le barrage pour le sucre que constituent les altérations rénales du diabète. Le premier, KLEMPERER en 1896, avait montré que la glycosurie phloridzinique est diminuée en intensité par la présence de lésions de néphrite. A la même époque, SHABAD, en produisant expérimentalement une néphrite chez des animaux au moyen de bichromate de potassium, remarquait que celle-ci fait obstacle à la glycosurie phloridzinique.

En 1933, AUBERTIN et TRINQUIER, chez des animaux néphrectomisés, observaient une hyperglycémie croissant progressivement jusqu'à la mort. En 1936, ROCH, MARTIN et SCICLONOFF, étudiant les rapports entre la glycémie et la gly-

cosurie, constataient que chez des malades souffrant de néphrite azotémique, et ayant reçu une injection de 40 gr. de glucose, la glycémie montait jusqu'à 4,4 pour mille et que, s'étant maintenue ainsi élevée pendant plusieurs heures, il n'y eut que des traces infimes de sucre éliminées par les urines. De tels faits qu'ils soient d'ordre clinique ou expérimental, sont donc classiques ; l'observation en est déjà ancienne comme le montrent quelques dates mentionnées plus haut. Cependant, la description en 1936 de la glomerulo hyalinose intercapillaire par KIMMELSTIEL et WILSON donna un regain d'actualité à la question. Les nombreux auteurs qui se sont attachés à l'étude de ce syndrome anatomo-clinique (S. HUGUET, E. AZERAD, DE BRUX, SEVKI, YENER en France), ont signalé que le diabète y est en général bénin et discret, et qu'apparemment les signes de la série diabétique semblent s'atténuer à mesure que l'état rénal s'aggrave. En outre, ils ont souvent noté des variations de la sensibilité à l'insuline chez ces malades, et la fréquence des accidents d'hypoglycémie. L'élimination de l'insuline paraît se faire avec difficulté, amenant une accumulation de l'hormone pancréatique dans l'organisme. Un chercheur espagnol, GIMENEZ DIAZ, pensant que le trouble de l'excrétion rénale ne suffit pas à expliquer les variations de la sensibilité à l'insuline, les attribue aux perturbations lipido-protidiques du plasma consécutives à la suppression fonctionnelle des reins. Quoi qu'il en soit, il est certain que le diabète se transforme sous l'influence de la néphropathie, posant de nouveaux problèmes thérapeutiques.

II. — OBSERVATIONS

A titre d'exemple clinique, nous allons maintenant rapporter les 5 observations personnelles qui nous ont paru les plus typiques parmi une vingtaine de cas observés dans la clinique médicale du professeur P. BOULET dans les seules années 1954 et 1955. La première d'entre elles concerne un syndrome de KIMMELSTIEL-WILSON vérifié à l'autopsie. Les deux suivantes, bien que ne comportant pas de protocole nécropsique, semblent aussi devoir être rapportées à la glomerulo hyalinose intercapillaire, en raison des manifestations cardiovasculaires, de la rétinite, et des perturbations électrophorétiques qu'elle rassemblent. Les deux autres enfin, qui n'ont pas l'originalité clinique des précédentes, concernent des néphrites chroniques diabétiques à expression surtout albuminurique et azotémique.

Observation n° 1

Pierre C..., 55 ans.

Premier séjour en février 1953. Diabète non acidocétosique connu depuis 15 ans, traité par le régime simple. La glycémie atteint deux gr. pour mille. Glycosurie 20 gr. par litre. A l'entrée l'examen permet de mettre en évidence :

— Une polynévrite diabétique des membres inférieurs avec fourmillements, sensation de membres morts, faiblesse musculaire, areflexie. Le traitement par vitamines B1 et B12 amène une nette amélioration.

— Une artérite distale des membres inférieurs intéressant les pédieuses et les tibiales postérieures.

— Une rétinite diabétique en voie d'installation.

— Enfin une albuminurie importante de 4 à 6 gr. par litre, sans aucun autre signe évident d'insuffisance rénale. Pas d'œdèmes. TA : 14 — 7. azotémie 0 gr. 35. L'épreuve à l'hyposulfite de soude montre à ce moment une filtration glomérulaire normale. Le bilan humoral révèle par contre des altérations du type néphrotique : baisse de l'albumine (36 gr.) et augmentation des globulines (40 gr.). Hyperlipidémie. Hypercholestérolémie (3 gr. 75).

Deuxième séjour d'octobre 1953 à janvier 1954. A ce moment on note :

— cœur : galop présystolique. TA : 15 — 7.

— petit œdème des membres inférieurs.

— aggravation des lésions du fond d'œil.

— azotémie : 0,50 à 0,70.

— urines : leucocytes, quelques hématies. Pas de corpuscules hémifringents. Le bilan diabétique est le suivant :

glycémie : 3 gr. 86 pour mille.

glycosurie : 18 gr. par litre.

L'insuline s'avère nécessaire. On fait 15 puis 30 u d'IPZ par jour.

Troisième séjour en Mars 1954 :

— albuminurie : 7 gr. par litre.

— œdème des membres inférieurs.

— aggravation de l'état cardiovasculaire. Cœur sourd. Galop présystolique. Pouls accéléré.

A ce moment la glycosurie est très abaissée : 2 gr. 27 par litre. Le sucre est indosable à plusieurs examens. De plus on observe des variations de la sensibilité à l'insuline. Quelques malaises hypoglycémiques se produisent. L'état de ce malade s'aggrave très vite. L'exitus se produit brusquement par OAP terminal.

Nécropsie :

Pancréas : rares îlots de Langerhans de morphologie normale.

Myocarde : cicatrices fibreuses disséquantées probablement consécutives à un infarctus.

Reins : Intense hyalinose glomérulaire diffuse avec souvent aspect de pain à cacheter et adhérences capsulaires multiples.

En résumé : l'installation d'une néphropathie albuminurique se compliquant progressivement de lésions du fond d'œil et d'accidents cardiaques coïncide avec une nette diminution de la glycosurie et une hypersensibilité à l'insuline.

Observation n° 2

Séraphine P., 52 ans.

Obésité d'ancienne date. Diabète découvert à l'âge de 35 ans (polydypsie, polyurie, prurit génital). La polyurie atteignait 3 litres avec une glycosurie de 30 gr. par litre. Insuline administrée très irrégulièrement.

Premier séjour en juillet 1951.

On découvre une albuminurie à 1 gr. 90. La TA est élevée : 18 — 10. Léger œdème malleolaire vespéral. La malade signale en outre une baisse de la vision. L'examen de fond d'œil décèle une rétinopathie.

A ce moment, la glycémie est de 2 gr. La glycosurie s'est considérablement abaissée puisqu'aux différents examens on la trouve à 11, 16, 2, 4, 0 gr. par litre.

Deuxième séjour en Août 1952 : La malade revient à l'occasion d'un épisode infectieux pulmonaire. Elle présente alors :

- petit œdème des membres inférieurs.
- cœur : souffie systolique mitro-aortique en écharpe T.A. : 18 — 10.
- rétinopathie diabétique.
- azotémie : 0,50.
- urines : albumine 1 à 3 gr.
leucocytes, cellules épithéliales, pas de corpuscules birefringents.

Du point de vue humoral : hyperlipidémie, hypoalbuminémie, hypergamma globulinémie.

Quant au diabète : la glycémie est à 2 gr. 60 p. mille. La R.A. se maintient au-dessus de 42 vol. de CO₂. La glycosurie est trouvée à 6 gr. par litre. Elle est nulle à plusieurs examens.

Troisième séjour de Septembre 1953 à Janvier 1954.

Hémiplégie gauche d'installation progressive avec paralysie du facial inférieur gauche :

L'azotémie est à 0,80. L'insuffisance rénale s'est encore précisée.

Bilan diabétique : glycémie 2 gr. 70 pour mille. RA : 47 vol.
glycosurie nulle.

En résumé : Apparition d'albuminurie, hypertension, rétinopathie, hyperazotémie progressive et accident vasculaire cérébral chez une diabétique. Alors que ce syndrome d'origine rénale se complète peu à peu, la glycosurie s'atténue puis disparaît, sans amélioration parallèle de la glycémie.

Dates	Glycémie	Glycosurie/litre
1950	2	30
Juillet 1951	2	11
Août 1952	2,60	6
Déc. 1953	2,70	0

Remarque : Cette malade avait 2 sœurs également diabétiques. Toutes les 3 présentaient, en outre, une hyperostose frontale interne très accentuée. Ce cas de fratrie diabétique a fait l'objet d'une publication de P. BOULET et J. MIROUZE — (Semaine des Hôpitaux de Paris — 1954).

Observation n° 3 :

Mlle Fernande M..., 65 ans.

Malade suivie par le professeur MIROUZE pour :

Un diabète, traité de la façon suivante :

régime : 150 gr. d'hydrates de carbone par jour

insuline : 20 u d'IPZ tous les deux jours.

Avec ce traitement la glycémie se maintenait à 1 gr. 30 environ.

Une néphrite chronique, avec :

azotémie : 1 gr. 50

albuminurie : 2 gr. par litre d'urine.

hypertension artérielle : 22 — 10.

Cependant, la malade conserve un assez bon état général jusqu'au mois d'Août 1955. Le 18 août elle reçoit son injection d'IPZ à 16 heures alors qu'habituellement cette injection n'était faite qu'à 19 heures avant le repas du soir. A 17 h. 30, malaise, sueurs froides, perte de conscience progressive. L'hospitalisation est décidée.

A l'entrée : coma vigile, myosis, sueurs froides, pas de contractures ni de Babinsky. La TA est de 22 — 10. Bruits du cœur normaux. Une injection de 25 cc. de sérum glucosé hypertonique à 50 % amène le réveil. Dans la nuit on administre encore 100 gr. de glucose (per os et par vole I.V.), et du sérum bicarbonaté per os.

Le bilan diabétique était le suivant :

glycémie 0,48 — RA 33 vol.

azotémie 1 gr. 20.

— Le 19-VIII-1955 : excellent état clinique. Réhydratation. Persistance du myosis ; hyporeflexie achilléenne et rotulienne. La malade quitte le service à la fin du mois d'Août.

— Nouveau séjour le 13-X-1956.

La malade a, en effet, présenté le 1er octobre 1956 une crise angineuse avec précordialgie et douleurs modérées irradiant sur la face externe du bras gauche. La crise a duré un quart d'heure environ.

Le 13 octobre, nouvelle crise qui dure presque toute la journée.

A l'examen d'entrée, on note quelques extrasystoles, un pouls à 96, une TA à 18 — 10. Un traitement par la trinitrine est institué.

— Le 15-X-1956 :

tachyarythmie complète.

signes d'ischémie étendue à l'E.C.G.

Les explorations biologiques pratiquées mettent en évidence une aggravation de l'état rénal et, parallèlement, une modification du diabète. En effet :

— Pour la néphrite :

azotémie : 1 gr. 50 à 1 gr. 90.

urines : albumine, 4 à 7 gr.

urée urinaire 6 à 9 gr.

culot de sédimentation : leucocytes, quelques cellules épithéliales, quelques hématies.

— Pour le diabète :

glycémie 1 gr. 51 à 1 gr. 87.

par contre la glycosurie se révèle nulle le jour de l'entrée et elle persiste jusqu'au 17 octobre. Du 18 au 25, elle n'est que de 2,5 gr. pour mille.

La mort est finalement survenue au cours d'un nouvel accident coronarien.

— *En résumé*, nette modification du diabète au cours de l'évolution d'une néphropathie chez une femme diabétique ; on relève notamment une crise hypoglycémique et une disparition de la glycosurie.

Observation n° 4 :

Marie S., 70 ans.

Diabète reconnu en 1945. Polyurie, polyphagie, polydypsie.

Pas d'amaigrissement. Traité par le régime simple d'ailleurs mal suivi. Contrôle assez régulier des urines : glycosurie de 15 gr. par litre. L'état de cette femme est satisfaisant jusqu'en 1951 où son médecin constate une artérite distale des membres inférieurs, bien tolérée, un léger œdème malleolaire, enfin une tachyarythmie complète pour laquelle des cures digitales sont prescrites.

En juillet 1955, la malade rentre à la clinique médicale A avec une hémiparésie gauche survenue la veille sans perte de conscience. Le jour de son hospitalisation apparition de crises convulsives et aggravation progressive de l'hémiparésie. L'examen pratiqué à l'entrée donne les résultats suivants :

Système nerveux : Déficit moteur global du côté gauche intéressant les membres supérieur et inférieur. Léger abaissement de la commissure labiale gauche. Parésie de la paupière supérieure gauche. Réflexes rotulien et achilléen absents. Babinsky gauche inconstant. Les pupilles réagissent bien. Pas de myosis.

Système cardio-vasculaire : Tachyarythmie complète sans signes valvulaires. TA : 16 — 8.

Pédieuses non perçues. Fémorales et carotides normalement perçues.

Urines :

- urée urinaire 10 gr. 90
- albuminurie 0 gr. 50 par litre
- diurèse 0,50 à 1 litre par 24 heures.
- l'azotémie est à 0,75.

Le bilan diabétique est pratiqué à ce moment : Il donne :

- glycémie variant entre 1 gr. 60 et 3 gr. 86 — RA : 48 vol.
- glycosurie nulle à tous les examens, Acetone O.

En résumé, diabète bénin en soi, mais s'accompagnant de nombreuses manifestations dégénératives : artérite des membres inférieurs, arythmie complète, ramollissement cérébral et néphrite chronique qui explique la disparition complète du sucre des urines malgré une glycémie élevée.

Dates	Glycémie	Glycosurie/litre
10 juillet 1955	1,60	0
11 juillet 1955	2,20	0
15 juillet 1955	2,05	0
19 juillet 1955	3,86	0
21 juillet 1955	2,27	0

Observation n° 5 :

Mariane S..., 59 ans.

En 1949, cette femme est hospitalisée pour maladie mitrale avec roulement diastolique, souffle systolique apexien, dédoublement du deuxième bruit. Les lésions valvulaires sont déjà en voie de décompensation (dyspnée d'effort, légère cyanose des lèvres).

Deuxième séjour en 1951 : l'insuffisance ventriculaire gauche est alors installée : dyspnée d'effort, crises d'OAP, sans œdème des membres inférieurs ni foie cardiaque.

A cette époque on découvre de plus un diabète sucré non acidocétosique mais très glycosurique : 50 gr. de sucre par litre pour une glycémie de 2 gr. Dès ce moment l'urine renfermait des traces d'albumine. La malade quitte le service avant qu'on ait pu mettre en train les traitements utiles et stabiliser le diabète.

Troisième séjour : Quand la malade rentre le 10-VI-1954, on note :

— tachyarythmie complète d'origine mitrale. Signes d'insuffisance cardiaque modérée : dyspnée permanente avec position demi-assise. Cyanose des lèvres mais pas d'œdème des membres inférieurs.

— neuropathie diabétique à minima : réflexes achilléens abolis.

— Artères : les pédieuses battent faiblement. Troubles trophiques du membre inférieur droit.

— Urines :

albumine : 2 grs par litre.

par contre la glycosurie, sans traitement par l'insuline, est abaissée à 20 grs par litre.

— En décembre 1954, la malade est revue.

albuminurie 2 gr.

chlorures urinaires : 7 gr. 20.

culot urinaire : leucocytes, cellules épithéliales.

azotémie : 0,70.

Le Bilan diabétique est ainsi chiffré :

glycémie : 2 gr. 26 pour mille.

glucose urinaire : 6 gr. 05.

L'exitus survient par embolie cérébrale d'origine mitrale.

En résumé, le diabète et l'insuffisance cardiaque se conjuguent ici pour créer une souffrance rénale, qui à son tour retentit sur le diabète en provoquant une réduction de la filtration du glucose.

— Au terme de cette étude clinique chez 5 malades, 2 points essentiels peuvent être dégagés :

— Le diabète est assez discret ; ce n'est pas un diabète grave, acidocétosique. Le fait le plus remarquable est une baisse très appréciable du sucre urinaire qui ne représente en réalité qu'un signe trompeur d'amélioration puisque le chiffre de la glycémie s'est toujours maintenu à un taux élevé.

— Chez 2 de nos malades nous avons observé des variations de la sensibilité à l'insuline, avec quelques accidents hypogly-

cémiques. Ce fait a également été noté par de nombreux auteurs, surtout dans les cas de glomérulo hyalinose intercapillaire de K.W.

Ce sont maintenant ces deux points particuliers (rapports de la glycémie et de la glycosurie, puis sensibilité à l'insuline) qui vont successivement retenir notre attention.

III. — RAPPORT ENTRE LA GLYCOSURIE ET LA GLYCÉMIE. SES VARIATIONS EN PATHOLOGIE RENALE.

Ces discordances entre la glycosurie et la glycémie chez les rénaux sont d'interprétation relativement simple. Elles s'expliquent aisément à la lumière des données de la physiologie de l'excrétion urinaire, et des troubles qui y sont apportés par les divers types histopathologiques de lésions rénales.

1° — *Physiologie de l'excrétion rénale du glucose.*

A l'égard du glucose, le néphron ou organe élémentaire du rein possède une double fonction de filtration et de réabsorption (il ne semble pas que le sucre soit sécrété par les tubuli). Dans la capsule glomérulaire, à travers les parois des capillaires, filtre un plasma qui contient le glucose au même taux de concentration que dans le sang. La filtration est déterminée par de nombreux facteurs, mais elle est surtout fonction de la valeur de l'appareil glomérulaire. Le filtrat ou préurine s'écoule ensuite dans le tube urinifère où le glucose sera réabsorbé dans la proportion de 98 % environ, grâce à un processus de transphosphorylation. Le sucre n'apparaît dans les urines que quand la glycémie atteint 1 gr. 80 pour mille environ. Ce chiffre représentait le « seuil rénal » du glucose d'AMBARD et CHABANIER. Au-dessous de ce « seuil » le sucre est entièrement repris. Au-dessus, la glycosurie apparaît, la capacité de réabsorption des néphrocytes ayant été débordée.

Mais des travaux de RICHARDS, SMITH et SHANNON il résulte que, contrairement à ce que pensaient AMBARD et CHABANIER, à mesure que la glycémie s'élève au-dessus du seuil, l'élimination urinaire du glucose n'est pas directement proportionnelle à sa concentration plasmatique. « La capacité de réabsorption tubulaire du glucose semble augmenter à mesure que la glycémie s'élève ; puis cette capacité se fixe à une valeur maximum pour un certain taux de la glycémie. Quelle que soit alors l'élévation de la glycémie au-dessus de ce taux, la valeur de la réabsorption plafonne, et le sucre est excrété

totale à la mesure où, dans le filtrat glomérulaire, il excède la capacité de réabsorption maximum. Ce n'est qu'à ce moment que s'établit un parallélisme entre la glycémie et le débit glycosurique. Tout se passe comme si la totalité des éléments de réabsorption était utilisée au maximum de son potentiel ». (Traissac. Rein et Diabète. Journées du diabète, Vals-les-Bains). C'est ce qu'il est convenu d'appeler aujourd'hui la capacité Tubulaire Maximum de réabsorption du glucose (Tmg).

SMITH et GOVAERTS pour expliquer ce phénomène, supposent que les tubes du rein sont d'inégale longueur ; les tubes courts laissant passer du sucre, alors que les tubes longs auraient la possibilité de le réabsorber entièrement. HAMBURGER de son côté, estime que « les tubes rénaux ne fourniraient leur plein rendement que sous le stimulus d'une concentration de glucose plus forte que celle qui correspond au seuil ».

2° — *L'excrétion urinaire du glucose chez les diabétiques néphropathiques.*

Ces considérations valables pour les diabétiques dont les reins sont physiologiquement intacts, ne sont plus exactes lorsque le rein est touché. La diurèse, la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire du sucre sont alors plus ou moins perturbées. Il n'est donc pas étonnant que le rapport entre la glycémie et la glycosurie soit détruit.

Chez les malades dont nous avons recueilli l'observation, et d'une façon générale dans tous les cas analogues, l'atténuation ou la disparition de la glycosurie doivent être rapportées à un défaut de filtration glomérulaire. L'apport de sucre aux cellules du tube se trouve réduit du fait d'un colmatage du filtre rénal. Les épreuves de filtration marquent ici un net déficit en général. Les lésions anatomiques sont des lésions de glomérulo-néphrite dont l'exemple le plus caractérisé est le syndrome de KIMMELSTIEL et WILSON. Dans une étude portant sur 10 diabétiques présentant une glomérulo hyalinose intercapillaire, J.-L. GRANT a noté chaque fois une « élévation du seuil rénal du glucose » résultant d'une réduction de la filtration glomérulaire ; souvent même la glycosurie était totalement absente.

Mais d'autres atteintes glomérulaires, sans présenter la spécificité du syndrome de KIMMELSTIEL et WILSON, sont susceptibles de réduire notablement la filtration et de provoquer la même « élévation du seuil du glucose ». L'imperméabilité du

filtre glomérulaire, en même temps qu'elle atténue la glycosurie, tend d'ailleurs à élever le taux de la glycémie.

A l'opposé, lorsque les lésions rénales intéressent non pas le glomérule, mais les néphrocytes, elles provoquent une réduction du pouvoir de réabsorption des tubes, qui équivaut à un « abaissement du seuil du glucose ». Le résultat est une augmentation de la glycosurie. Il s'agit alors d'un véritable diabète rénal surajouté ou diabète sucré ordinaire. Cependant, CAMBIER en 1934, avait signalé que certaines de ces « glycosuries excessives » étaient indépendantes de toute altération tubulaire, et qu'elles devaient être rapportées à une exagération de la filtration glomérulaire, ayant pour résultat d'amener un afflux de sucre aux cellules des tubes qui laissent alors passer le glucose excédant leur pouvoir normal de réabsorption. Ces diabètes mixtes à la fois rénaux et hyperglycémiques sont en dehors des limites de notre travail. En les opposant aux faits qui nous intéressent ici, nous avons seulement voulu montrer que la modification du diabète dans un sens ou dans l'autre est fonction du type histologique des lésions rénales.

IV. — FONCTIONS RENALES ET SENSIBILITE A L'INSULINE

Le rôle du rein dans la régulation de la glycémie se limite-t-il à l'excrétion urinaire du glucose ? Certains auteurs ne le pensent pas et admettent que la sensibilité à l'insuline est liée dans une certaine mesure à l'état des fonctions rénales.

Etant donné que l'insuline s'élimine par le rein comme l'ont montré les travaux de BANTING, BEST et SCOTT, FISHER et NOBLE, il est intéressant de se demander si l'insuline ne peut pas s'accumuler dans l'organisme lorsqu'il existe une imperméabilité rénale, et entraîner par conséquent une tendance à l'hypoglycémie, problème dont on conçoit l'importance au point de vue pratique. Ce raisonnement a été soutenu en 1920 par LOEPER, LEMAIRE, RAVIER et TONNET. Ces auteurs, étudiant la glycémie de plusieurs brightiques à jeûn, ont pu constater qu'elle était ordinairement basse. Ils ont ensuite montré que l'hypoglycémie insulinique était plus forte et plus prolongée chez les animaux dont ils avaient au préalable lié le pédicule rénal. En 1933, AUBERTIN et TRINQUIER reprenaient les mêmes expériences et arrivaient aux conclusions suivantes :

— d'une part, tant après néphrectomie qu'après ligature des uretères, l'action de l'insuline est considérablement accrue, à la fois par la prolongation de l'effet hypoglycémiant et par une intensité plus grande du processus. Cette action plus grande serait due surtout à la suppression de l'excrétion normale de l'insuline par le parenchyme rénal.

— mais d'autre part, contrairement à ce qu'avaient observé LOEPER et ses collaborateurs, on note chez les animaux privés de leur excrétion rénale une hyperglycémie croissant progressivement jusqu'à la mort. Cette donnée expérimentale s'accorde d'ailleurs avec les observations cliniques de BIERRY, RATHERY et BORDET notamment, qui ont décelé d'une manière constante une légère élévation de taux du sucre sanguin et surtout une élévation du taux du sucre protéique, dans les néphrites chroniques.

A ne tenir compte que des modifications apportées par une lésion rénale à l'excrétion de l'insuline, il semble qu'il y ait entre ces deux conclusions un paradoxe. L'élimination retardée de l'insuline est-elle vraiment la seule conséquence de l'altération des reins ?

Plus récemment GIMENEZ DIAZ en 1949, a exprimé des idées nouvelles sur cette question. Cet auteur estime que, en plus de son rôle de réabsorption et chez le diabétique, d'excrétion du surplus glycosurique, le parenchyme rénal joue un rôle important mais encore mal déterminé dans la régulation de la glycémie. En effet, la glycémie de la veine rénale est supérieure à celle de l'artère. Toute altération du rein modifie considérablement la sensibilité des animaux à l'insuline. Après néphrectomie, si l'on injecte une dose déterminée d'insuline, les animaux malgré l'injection de sucre, succombent à des phénomènes d'hypoglycémie, alors que chez les animaux témoins, si de tels accidents se produisent ils sont facilement conjurés. Tels sont les résultats des expériences de GIMENEZ DIAZ faites d'abord sur le rat, puis vérifiées chez 5 chiens. D'autre part, selon le chercheur espagnol, il ne s'agit pas là d'un simple défaut d'élimination de l'insuline car la ligature des uretères qui provoque la même azotémie que la néphrectomie, ne modifie pas la sensibilité à l'insuline. Il existe alors une sorte d'instabilité de la glycémie avec hypoglycémie insulinique plus marquée et hyperglycémie après injection de glucose, plus élevée que chez les animaux témoins. La sensibilité à l'insuline semble donc bien le fait de l'absence du rein et non du défaut d'élimination. Cela est d'ailleurs en partie confirmé par le fait que, chez 2 chiens sur 4, l'injection d'un extrait rénal assez grossier a suffi pour protéger l'animal de l'hypersensibilité à l'insuline.

L'auteur se demande s'il n'y a pas une certaine relation entre cette hypersensibilité à l'insuline et les modifications lipido-protidiques du plasma consécutives à la néphrectomie. L'action de l'insuline serait étroitement liée à l'état quantitatif et qualificatif des protides et des lipides plasmatiques. Il y a lieu de supposer qu'il existe des phénomènes d'adsorption pour expliquer les variations de l'insulino-sensibilité chez les diabétiques qui présentent des perturbations lipido-protidiques du type néphrotique, telles précisément qu'on les observe dans la glomérulo-hyalinose intercapillaire de KIMMELSTIEL et WILSON. L'action de l'insuline serait ainsi fonction de l'état du parenchyme rénal, par l'intermédiaire de l'équilibre lipido-protidique du plasma.

L'hypothèse reste à confirmer, mais elle est séduisante et s'accorde en tout cas en grande partie avec la clinique.

V. — PRONOSTIC

Si les anciens auteurs avaient cru que l'albuminurie venant se substituer à la glycosurie était un signe de guérison du diabète, il est clair aujourd'hui que c'est le contraire qui est exact. Dans ces cas, en effet, la disparition du sucre des urines ne représente qu'une guérison apparente du diabète. Il ne faut pas prendre pour une amélioration de la tolérance aux glucides ce qui ne reflète qu'une réduction de la filtration glomérulaire du glucose. La perturbation profonde du métabolisme hydrocarboné demeure identique, comme en témoigne la persistance ou l'aggravation de l'hyperglycémie.

Toute altération durable des reins aggrave au contraire l'état du diabétique. Le barrage rénal pour le sucre constitue toujours une lésion sévère de mauvais pronostic, qui dominera désormais le tableau.

— Chez les vieux diabétiques, où le diabète était généralement un diabète discret de gravité atténuée, la disparition de la glycosurie coïncide avec l'apparition d'une albuminurie persistante souvent accompagnée d'une lente élévation de l'urée sanguine. Pour ces sujets, par ailleurs artério-scléreux depuis de longues années, le pronostic est bien sombre.

— Chez les diabétiques plus jeunes, aux environs de la cinquantaine, il s'agit souvent d'un syndrome de KIMMELSTIEL et WILSON qui se manifeste par un tableau de néphropathie avec albuminurie et œdème, se compliquant progressivement d'un syndrome vasculaire avec hypertension, lésions du fond d'œil, accidents cardiaques, et sur un second plan d'un syndrome azotémique. En outre, ces malades oscillent constamment entre l'insulino-résistance et des accidents d'hypoglycémie dûs à l'accumulation de l'insuline, à son action retardée, et peut-être aux perturbations lipido-protidiques du plasma. La durée de l'évolution est variable, mais en moyenne elle ne dépasse pas 6 ans, une fois l'insuffisance rénale nettement installée.

DEUXIEME PARTIE

“ AMÉLIORATION ” DU DIABETE PAR INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Classiquement les affections hépatiques survenant au cours du diabète sucré sont considérées comme des complications. L'insulino-résistance a été mise en évidence dans la cirrhose bronzée par M. LABBÉ et RATHERY ; dans les cirrloses hypertrophiques accompagnant certains diabètes, par CHABROL et HÉBERT. Le coma hépatique serait en principe à redouter.

Mais on sait aussi depuis longtemps que l'insuffisance hépatique est capable de provoquer une amélioration sensible du diabète sucré, comme en témoignent quelques observations où l'on voit les manifestations diabétiques s'amender, dès l'apparition des premiers symptômes de décompensation d'une cirrhose. C'est là un des faits les plus remarquables concernant le problème des rapports du diabète et du foie.

Nous nous proposons d'envisager dans ce chapitre cette influence heureuse de certaines hépatopathies sur les diabètes chroniques de long cours. Après une revue sommaire des données de la littérature, et une étude plus détaillée de quelques observations particulièrement démonstratives, nous essaierons de voir quel est le mécanisme physiopathologique de l'amélioration du diabète par la cirrhose. Nous aurons ensuite à nous demander si la coexistence des deux maladies est une simple coïncidence, ou si au contraire, il existe entre elles une relation de causalité. Mais nous ne perdrons pas de vue que la guérison du syndrome diabétique ne peut être qu'illusoire si elle n'est acquise qu'aux prix de lésions graves du foie.

I. — REVUE DE LA LITTÉRATURE

Le premier exemple illustrant l'antagonisme entre le développement d'une insuffisance hépatique et l'évolution d'un diabète sucré fut observé par Cl. BERNARD. Voici son texte :

« M. D..., âgé de 55 ans, a toujours joui d'une excellente santé, mais il avait eu des habitudes alcooliques auxquelles il n'avait renoncé que depuis un certain temps. Dans les premiers mois de 1873, il commença à se sentir indisposé ; son embonpoint diminuait de jour en jour. Il éprouvait une soif vive. Les urines étaient très abondantes. Supposant l'existence d'un diabète on fit l'analyse des urines ; leur réaction était neutre, leur densité de 1028, pas d'albumine, et l'on constatait 29 gr. de sucre par litre. A cette époque la quantité d'urine émise dans les 24 heures était de plus de 6 litres. Le malade fut soumis au traitement et au régime classique des diabétiques, et revint peu à peu à une santé meilleure. Soif moins vive, urines moins abondantes, les forces revenaient. Cependant vers la fin de l'année 1873, le malade rendait encore 3 litres d'urine par jour, contenant 22 gr. de glucose par litre. Cet état se prolongea sans modifications sensibles jusque vers la fin de l'année 1874. A cette époque le malade fut de nouveau pris d'une grande faiblesse et son amaigrissement fit de rapides progrès, en même temps que le volume du ventre prenait des proportions insolites. En janvier 1875, l'amaigrissement était considérable contrastant avec le volume exagéré du ventre. La cavité péritonéale contenait une grande quantité de liquide, et le foie refoulé sous les fausses côtes, paraissait avoir un volume moindre qu'à l'état normal. Du reste, pas de douleur dans cette région. En présence de ces symptômes le diagnostic était facile : on avait affaire à une cirrhose du foie.

Les urines, de nouveau examinées, ne contenaient plus aucune trace de sucre et de nouvelles analyses faites depuis, ont toujours donné un résultat complètement négatif au point de vue de la glycosurie. L'intérêt de cette observation réside dans la succession des phénomènes morbides. Le malade était d'abord diabétique ; il a plus tard une cirrhose du foie, et à mesure que sa cirrhose se développe, le sucre disparaît des urines ».

— A la suite de cette description dont l'intérêt doctrinal aussi bien qu'historique ne saurait échapper, d'autres observations sont venues confirmer l'exactitude de ce phénomène *a priori* paradoxal.

— QUINCKE (1876) rapporte le cas d'un diabétique avec cirrhose du foie suivie d'une lente diminution de la glycosurie.

— HOFFMANN (1893) note que la vraie cirrhose de LAENNEC n'est pas très rare dans le diabète et que celui-ci disparaît lors de l'aggravation de la maladie hépatique.

— PUSINELLI (1896) signale un diabète grave qui disparut complètement quand se développa une cirrhose hépatique confirmée par l'autopsie.

— NAUNYN (1906) observe de même une amélioration du métabolisme hydrocarboné dans plusieurs cas de cirrhose survenant chez des diabétiques.

— BORDLEY (1930) publie l'observation d'un diabète suivi (depuis 1918 jusqu'en 1927) chez un marin, avec glycémie atteignant 4 gr. 80. A la suite d'un ictère, se développe une cirrhose avec ascite nécessitant des ponctions répétées. En 1930, la glycosurie avait disparu ; la glycémie à jeun et l'épreuve d'hyperglycémie provoquée étaient normalisées, malgré un état général très atteint, une ascite persistante et un œdème des membres inférieurs très important.

— KRANES, JONES, ROOT, MALLORY (1936) rapportent l'observation d'un homme de 23 ans atteint depuis 6 ans de diabète sucré sans acidose, traité par l'insuline, chez lequel un ictère détermine l'apparition d'une cirrhose atrophique avec ascite qui fait disparaître le diabète. L'épreuve d'hyperglycémie provoquée devient normale. La mort survient 6 mois après, à la suite d'un ictère grave déclenché par une affection respiratoire aiguë. A l'autopsie cirrhose atrophique avec foie nodulaire, pancréas macroscopiquement et histologiquement normal.

— STRIECK (1936) publie le cas d'un sujet de 64 ans diabétique depuis 1928 avec acidose et gangrène des orteils. Les besoins en insuline diminuent jusqu'en 1932 date à laquelle apparaissent chez ce sujet par ailleurs alcoolique, les signes d'une cirrhose hypertrophique avec œdème et ascite nécessitant des paracentèses. A partir de ce moment, suppression de l'insuline, disparition de la glycosurie et de l'hyperglycémie malgré une régime riche en hydrate de carbone. A l'autopsie on trouve une cirrhose nodulaire avec atrophie complète du lobe gauche, et une cirrhose diffuse du pancréas.

— Dans le travail de J. MIROUZE (1950) la première observation du chapitre consacré aux cirrhoses diabétiques, concerne un homme de 48 ans sans éthylisme précis, chez lequel l'auteur a assisté à « l'installation ou tout au moins à la révélation spontanée d'un diabète, d'une hépatite cirrhogène, et d'une polynévrite. Après quelques semaines d'évolution, le diabète s'est stabilisé en même temps que la cirrhose s'est précisée par un syndrome ictéro-œdémateux puis hémorragique. Finalement le malade est décédé comme d'un ictère grave dans un coma hépatique ».

— L'observation de STAUB (1950) intéresse un homme de 39 ans, alcoolique, traité à partir de 1947 pour diabète et af-

fection hépatique jusqu'en janvier 1950, c'est-à-dire pendant 2 ans. On lui administre 2 fois par jour 30 unités d'insuline-protamine-zinc. En janvier 1950, apparition des premiers signes de décompensation d'une cirrhose du foie : ascite et œdèmes ; rapport albumine-globulines abaissé ; ictère. A ce moment le malade, sans insuline et avec un régime comportant 120 gr. d'hydrates de carbone par jour, a une glycémie normale, sans glycosurie. Puis quand l'ictère et l'ascite disparaissent, on voit la glycosurie réapparaître et la glycémie remonter peu à peu. Ici donc, l'amélioration du diabète n'a été que transitoire ; au cours d'une poussée grave d'insuffisance hépatique greffée sur un fond de cirrhose alcoolique, le diabète a passagèrement disparu. L'hyperglycémie et la glycosurie réapparaissent quand les signes de décompensation de la cirrhose s'effacent.

Cette observation peut être rapprochée d'un cas rapporté par N. FIESSINGER et BROUET en 1934, où un diabète consomptif ne s'est cliniquement manifesté qu'après la guérison apparente d'une ascite cirrhotique avec œdèmes.

— Récemment (1952) A. VANOTTI à Bruxelles, a relaté la disparition temporaire d'un diabète chez une femme à l'occasion d'une hépatite aigüe épidémique icterigène.

— La même année, dans une communication à la Société Française de gastro-enterologie, CAROLI, ETÈVE et BERTRAND décrivent 3 cas typiques de diabète guéri par une cirrhose de Laennec.

II. — OBSERVATIONS

Le cadre du sujet qui nous occupe demeure malgré tout assez réduit comme le montre cette rapide revue des cas publiés dans la littérature. Dans les divers travaux consacrés par DIEULAFOY, N. FIESSINGER et NIGAY en particulier, aux rapports du diabète et des maladies du foie, peu d'écrits mettent bien en relief l'effet de camouflage que l'affection hépatique exerce parfois sur le syndrome diabétique. Pour étudier cet effet plus en détail, nous allons d'abord rapporter 3 observations publiées par CAROLI, ETÈVE et BERTRAND dans la « Semaine des Hôpitaux de Paris », (numéro du 15 février 1953) sous le titre particulièrement évocateur de « Diabète guéri par la cirrhose de Laennec ». Nous y joindrons 4 observations personnelles de la Clinique Médicale du Pr. BOULET.

Observation n° 1 (CAROLI, ETÈVE, BERTRAND).

Cirrhose alcoolique atrophique ascitogène dont l'évolution peut être schématisée en 3 périodes.

La première débute en avril 1942, avec une première poussée d'ascite et d'œdème des membres inférieurs, qui rétrocede sous l'influence du repos, du régime déchloruré et d'injections de diurétiques mercuriels.

Deuxième période : en 1949, la cirrhose du foie et l'ascite sont découverts à l'occasion d'une intervention chirurgicale pour hernie ombilicale étranglée. L'épanchement devient par la suite très abondant. Le malade est admis à l'hôpital BICHAT. Il est traité par le régime de PATEK, méthionine, choline, theobromine ; après une phase d'amélioration transitoire, l'ascite et l'œdème des membres inférieurs réapparaissent en décembre 1949, nécessitant 3 ponctions abondantes entre le 4 janvier et le 17 février 1950, mal supportées en raison de douleurs abdominales. En mars 1950 état critique : visage amaigri, abdomen très distendu, œdème des membres inférieurs et des bourses. Hyperglobulinémie marquée à 40 gr. 20 par litre. Abaissement des lipides. Gros très positif.

Troisième période : le malade est mis au traitement des ponctions répétées et fractionnées, très difficiles à conduire en raison de réactions abdominales douloureuses qu'on peut mettre sur le compte d'une récidive de hernie et d'adhérences péritonéales, liées également à une opération antérieure de prostatectomie. Cependant la mise à plat est finalement obtenue et le malade, malgré son âge de 72 ans, peut pendant une année et demi reprendre ses occupations en traitement ambulatoire, venant à l'hôpital tous les 8 à 10 jours pour subir une évacuation de 2 à 3 litres d'ascite. En 2 années ce malade a subi environ 150 ponctions retirant près de 340 litres de liquide ascitique.

Mais l'intérêt de cette observation réside surtout dans son intricatité évolutive avec un diabète de long cours. C'est en effet en 1930 que la glycosurie est découverte à l'occasion d'une polydypsie accentuée. Nous relevons qu'en 1937 la glycosurie atteignait 150 gr. 50 en 24 heures, alors que la glycémie était de 3 gr. 21 par litre. Il n'y eut jamais semble-t-il dans les urines présence de corps cétoniques. Le malade suivit mal son régime et ne reçut pas d'injections d'insuline. Vers la fin de 1939 le sucre tend à disparaître des urines. Une nouvelle analyse pratiquée en 1941 n'en montre plus. C'est alors que bientôt va se manifester la première poussée d'ascite et d'œdème des membres inférieurs.

Si dans ce cas nous pensons pouvoir parler de guérison du diabète sous l'influence évolutive d'une maladie à effet métabolique opposé, c'est que le malade a toujours conservé un bon appétit, ce qui permit d'appliquer chez lui dès sa rechute grave en 1949 la diète de PATEK intégrale avec sa haute teneur glucidique, pendant 3 années... or, malgré ce régime diabétogène, le 5 mai 1950 la glycémie était de 0 gr. 85. Un mois plus tard, on pratique une épreuve d'hyperglycémie provoquée qui donne :

- glycémie de départ : 1 gr.
- 1/2 heure après : 1,49 gr.
- 1 heure après : 1,78 gr.
- 1 heure 1/2 après : 1,62 gr.
- 2 heures après : 1,36 gr.
- aire d'hyperglycémie : 0,96.

— Ainsi donc la seule perturbation du métabolisme hydro-carboné qui subsiste est une flèche d'hyperglycémie légèrement supérieure à la normale, avec augmentation notable de l'aire du triangle d'hyperglycémie qui est plus du double de la normale, chiffre analogue à ce que l'on observe dans toutes les cirrhoses du foie.

Observation n° 2 : (CAROLI, ETÈVE, BERTRAND).

Malade de clientèle examiné à deux reprises en consultation :

M. T..., homme de 65 ans, industriel. L'évolution de sa maladie peut se schématiser en 3 périodes.

Première période de 1938 à 1950, phase diabétique. De très nombreuses analyses montrent une glycosurie oscillant entre 40 et 80 gr., et une glycémie à jeûn entre 2 gr. 20 et 2 gr. 70. Aucun traitement diététique n'est sérieusement appliqué. Le malade, 15 jours par mois, reçoit 2 injections de 20 unités d'insuline. Alcoolisme certain.

Deuxième période, phase cirrhotique. En janvier 1950, apparition d'un œdème des membres inférieurs et d'une quantité considérable d'ascite. Traité par le régime sans sel et plusieurs volumineuses ponctions aussi espacées que possible. Amaigrissement considérable et affaiblissement progressif. L'appétit est cependant conservé. Malgré l'altération de l'état général, disparition progressive de la glycosurie ; 0 gr. 45 par litre en janvier 1950 ; absente en septembre 1950 et à plusieurs reprises en 1952. De même réduction de l'hyperglycémie : 2 gr. 52 en janvier 1950, 1 gr. 38 en septembre 1951, 1 gr. 38 en octobre 1951.

Troisième période : Le malade est amené par petites ponctions répétées systématiquement à intervalles rapprochés à un état de guérison apparente. Il reprend son embonpoint et une activité normale. Malgré un régime hypercalorique, hyperglucidique, sa glycémie reste normale ; la glycosurie absente.

Observation n° 3 : (CAROLI, ETÈVE et BERTRAND).

M. D..., originaire d'Algérie, 62 ans, obèse d'ancienne date. L'hyperglycémie a été découverte chez lui il y a plus de 10 ans. Plusieurs dosages faits chaque année montrent que le taux du glucose sanguin à jeûn oscille autour de 2 gr. malgré une injection quotidienne de 20 à 30 unités d'insuline. Le malade est obèse, gros mangeur, et suit très irrégulièrement son régime. Glycosurie nulle. Début de la maladie actuelle en Mars 1950. Signes principaux : essoufflement, œdème des jambes, gonflement abdominal et ascite. Diagnostic porté : myocardite. Inefficacité des toni-cardiaques et des diurétiques. Vu en juin 1950 par le docteur SOULIE qui rejette le diagnostic porté d'insuffisance cardiaque et soupçonne une carcinose péritonéale. Quand à sa demande, l'un de nous examine le sujet, il apparaît cachectique avec anasarque et très volumineuse ascite (poids 100 kg ; périmètre abdominal 130 cm. ; diurèse oscillant autour de 500 cm³). Il y a en outre un état d'anémie marquée avec hématurie. Les examens complémentaires permettent de porter sans ponction

biopsie (refusée par le malade), le diagnostic de cirrhose atrophique du foie décompensée.

1° L'ascite est jaune citrin, ne contient pas d'hématies. Rivalta négatif. Grande prédominance des placards endothéliaux. Urée 0 gr. 38 ; glucose 0 gr. 77 ; Na 1 gr. 58. Protides totaux 10 gr. 30 dont serine 5 gr. et globuline 5 gr. 30. Rapport 0,90. Lipides totaux 1 gr 6.0. Phospholipides 0 gr. 71.

2° Les urines ont été franchement sanglantes pendant les mois de juillet et août. Les hématies disparaissent à partir du mois de septembre. Urographie normale. Absence de BK.

3° L'anémie : le 1-VIII-1950, est à 2.100.000 G.R. Hémoglobine 49 %. Valeur globulaire 1,16 — GB : 6750 dont 68 % de polynéutro, et 22 % de lympho. Début d'hémolyse 4,4. Temps de saignement et de coagulation normaux.

Prothrombine 40 %. L'anémie est principalement attribuée à l'hématurie, mais elle sera longue à s'amender, et malgré des doses très importantes de Vitamine B12 et d'extraits hépatiques, le chiffre globulaire ne dépassera jamais 3.400.000.

4° L'exploration fonctionnelle hépatique apporte la preuve d'un processus cirrhotique. Cholémié 8 mg. Temps de diazoréaction 15 secondes ; cholestémie 9 mg. ; rétention de BSP 99 % (15 minutes) et 43 % (30 minutes). Gros 0 cm3, 92 ; Kunkel 68 unités Vernes ; thymol op. 35 unités Vernes ; céphaline — cholestérol après 24 h. + + + +. Lipémie 5 gr. 75. Cholestérol total 0 gr. 96 ; cholestérol estérifié 0 gr. 40. Protides totaux 76 gr. dont serine 28 gr. et globuline 47 gr. S/G : 0,59. Le pouvoir anti-diurétique de l'urine est presque le double de celui du témoin, 155 minutes au lieu de 90. Aucune étiologie n'est décelable : ni paludisme, ni amibiase, ni syphilis. Pas d'éthylisme. En raison du diabète on pense à l'hémochromatose, mais un taux de 67 gammas pour 100 cm3 de sérum permet d'éliminer ce diagnostic. Le traitement comporte 3 phases :

Pendant les mois de mai, juillet, août, régime déchloruré avec complexe vitaminique B, méthionine ou choline, extrait hépatique, repos au lit, résultat nul.

Du 27 septembre au 27 octobre, diète de PATEK seulement hypochlorurée avec une soustraction de 1.500 à 2 l. de liquide tous les 3 jours. Résultat : réduction des œdèmes, diminution du périmètre abdominal et très grande amélioration de l'état général.

Du 27 octobre jusqu'à ce jour, diète de PATEK, régime strict sans sodium. Pour maintenir la mise à plat de l'abdomen, les ponctions doivent être répétées tous les 8 jours. (2 litres environ). L'urée sanguine reste autour de 0 gr. 35. Le malade dans une santé apparente complète peut reprendre toutes ses occupations. Soulignons que l'activité sexuelle est entièrement conservée. Notons cependant une anémie résiduelle notable : 3.500.000 G.R., et le fait que depuis 6 mois, le liquide ascitique est devenu nettement hémorragique.

— Qu'est devenu le diabète pendant ce temps ? La glycosurie qui, comme nous l'avons déjà dit, n'avait jamais existé, est toujours nulle. Les dosages du sucre sont faits tous les mois, soit dans le sang, soit dans l'ascite. Les résultats sont compris entre 0 gr. 70 et 0 gr. 80 — (contre 2 grs avant l'insuffisance hépatique).

— *En résumé*, il s'agit ici d'un état hyperglycémique chronique de très ancienne date, mais sans glycosurie, réduit de-

puis plus d'une année à un taux infra-normal, en même temps que sont apparus les signes de décompensation d'une cirrhose atrophique du foie d'étiologie inconnue.

Observation n° 4 : (Clinique Médicale A).

Lucien T..., homme de 58 ans, employé des Ponts-et-Chaussées.

Diabète découvert en 1950 à l'occasion d'une grippe. Polydypsie. Polyurie. Présence de glucose dans les urines. Le traitement institué comporte un régime restrictif en hydrates de carbone et 30 unités d'insuline novo mixte par jour. La glycosurie était cependant de 22 gr. 6 par litre le 21 janvier 1953 et de 28 gr. le 26 février. Au mois d'août 1955, le malade se sent fatigué. Il est devenu anorexique. L'examen des urines montre à ce moment une glycosurie plus faible qu'elle ne l'était d'habitude (11 gr. 2 par litre). La glycémie est de 1 gr. 49.

Le 9 septembre 1955, consultation au service (Dr. MIROUZE), motivée par une altération de l'état général, avec œdème des membres inférieurs. Le sujet est hospitalisé à la Clinique Médicale A, pour observation.

Il présente un syndrome hydropigène avec œdème blanc important des membres inférieurs remontant jusqu'aux cuisses, et une ascite de moyenne abondance (3 litres à la ponction). Il n'y a pas d'hépatosplénomégalie. Pas de circulation collatérale. Pas d'antécédents éthyliques nets. Pas de syndrome hémorragique. Cœur normal. TA = 14 — 7. Le fonctionnement rénal est correct. Pas de rétinopathie diabétique.

Les examens électrophorétiques montrent une franche hypoalbuminémie et une importante hypergamma-globulinémie (30 gr. 4). La ponction biopsie du foie décèle une cirrhose dense avec discrète stéatose.

Un bilan diabétique montre que la glycosurie s'est encore abaissée puisqu'elle n'est que de 3 gr. 4 par litre le 10 septembre 1955. Il n'y a pas d'acétone dans les urines. La RA est de 51 vol. de CO₂. La glycémie est de 0 gr. 90 pour mille ; 4 jours après elle est de 0 gr. 94.

Le 20 septembre 1955, le malade repart chez lui pour un mois, avec le traitement suivant :

Pour le diabète :

- régime de 200 gr. de glucides.
- 15 unités d'IPZ par jour.

Pour la cirrhose : régime déchloruré, hyperprotidique. Extraits hépatiques : 1 injection intramusculaire 3 fois par semaine. Mercaptomérine : 1 injection intramusculaire tous les jours. Hyperprotidine per os.

Nouvelle hospitalisation le 20 octobre 1955.

On est en présence d'un malade amaigri avec œdème des membres inférieurs et ascite. Au traitement à visée hépatique précédent, on adjoint alors de la méthionine et des complexes polyvitaminiques. Plusieurs petites ponctions d'ascite sont encore pratiquées.

Le bilan diabétique effectué en même temps donne les chiffres suivants : la glycosurie est nulle le 29 octobre et persistera nulle à plusieurs examens successifs. Pas d'acétone dans les urines. La glycémie est de 0 gr. 96 pour mille le 29 octobre. RA normale. C'est pourquoi on diminue encore l'insuline à 6 unités d'IPZ par jour.

Le 12 décembre, la glycosurie étant toujours nulle et la glycémie se maintenant aux environs de 0 gr. 90 pour mille, on supprime totalement l'insuline, et on conseille au malade un régime qualitativement restrictif.

D'autre part, le syndrome hydropigène réagit au traitement. L'œdème des membres inférieurs disparaît. L'ascite s'assèche. Seul persiste le déséquilibre protidique du plasma. Dans ces conditions, le malade quitte le service au mois de mars 1956 avec comme seul traitement :

- cortancyl : 1 comprimé $\times$ 4 par jour, 4 jours par semaine.
- extraits thyroïdiens : 1 comprimé $\times$ 4 par jour les 3 jours suivants.

Il est revu le 13 avril 1956 en consultation. L'état général est excellent. Le syndrome hydropigène a complètement disparu. Malgré l'arrêt de l'insuline la glycémie est de 1 gr. 27 pour mille.

On supprime les extraits thyroïdiens. Le cortancyl seul est maintenu aux mêmes doses. Au cours d'une nouvelle consultation le 11 mai, on remarque alors une poussée de diabète. S'agit-il d'un effet du cortancyl, ou bien le diabète réapparaît-il une fois la poussée d'insuffisance hépatique stabilisée, comme nous l'avons déjà vu dans un cas de STAUB.

— *En résumé*, chez un diabétique tolérant bien son diabète, l'apparition d'une poussée d'insuffisance hépatique à forme hydropigène, fait disparaître entièrement le sucre des urines et ramène le glucose sanguin à un taux infranormal. Le diabète réapparaît quand on obtient la régression du syndrome œdémateux.

Observations n° 5 : (Clinique Médicale A).

Monsieur Marius R..., 56 ans.

1er séjour : du 14 juin au 19 juillet 1950.

- petit diabète, non traité, avec glycémie à 1 gr. 45.
- depuis 5 à 6 ans, apparition d'une hypertension artérielle (18 — 10) s'accompagnant de quelques troubles fonctionnels : céphalées matinales, précordialgies, légère dyspnée d'effort ; on note aussi un petit œdème malléolaire vespéral.

— En outre le malade est obèse malgré une alimentation normale. Le foie déborde de 2 travers de doigt.

— Le cœur est régulier mais assourdi ; un examen radiologique montre un ventricule gauche hypertrophié et une aorte élargie.

— Enfin, le malade signale la fréquence des épistaxis ; la dernière a été particulièrement abondante (1,5 litre environ).

2me séjour : du 23 mai au 8 juin 1953.

- une abondante épistaxis s'est produite à nouveau.
- l'examen clinique montre un sujet pléthorique et obèse ; le foie déborde de 2 travers de doigt. Cœur sourd. TA : 18 — 10.
- examens biologiques :
- azotémie : 0 gr. 20.
- cholestérolémie : 2 gr. 20.
- glycémie 1 gr. 80 pour une glycosurie de 50 gr. par 24 heures. Le diabète n'est traité que par le régime restrictif (150 gr. de glucides par jour).

3me séjour : Nouvelle hospitalisation le 7 janvier 1956 à l'occasion d'une pneumopathie rapidement guérie. On peut constater que le diabète

s'est aggravé : glycémie 1 gr. 90 ; glycosurie 70 à 100 gr. par 24 heures. L'insuline est alors prescrite à la dose de 30 u d'IPZ quotidiennement.

Le malade quitte le service le 29 avril pour être placé à la maison de repos de St-Jean-de-Védas. Il revient cependant, le 27 mai pour l'installation d'un syndrome hydropigène avec : gros œdème des membres inférieurs et des bourses, et ascite d'abondance moyenne ; le foie déborde maintenant de 3 travers de doigt. On note en outre, un Babinsky bilatéral très sensible et une ophtalmoplegie droite complète. (ptosis — mydriase paralytique — immobilité du globe — anesthésie oculaire).

Les examens biologiques pratiqués mettent en évidence une cirrhose hépatique.

— analyse électrophorétique : hypoalbuminémie à 28 gr. Hypergamma globulinémie à 38 gr.

— taux de prothrombine : 80 %.

P.B.F. (1-VI-1956) : cirrhose à larges anneaux fibreux riches en néocanalicules biliaires. Stéatose disséminée — Anisocaryose. Pigmentation et noyaux vacuolaires dans les cellules périlobulaires ».

Par contre, le diabète a complètement regressé depuis l'installation du syndrome hydropigène. En effet, la glycémie est de 0,85 le 16 mai ; 1,08 le 2 juin. La glycosurie est absente depuis mai.

Malgré la disparition du diabète, l'exitus se produit par œdème cérébral terminal.

Observation n° 6 : (Clinique Médicale A)

Monsieur Désiré M..., 59 ans, ancien limonadier.

Diabète gras découvert en 1938 (polydypsie — polyurie — polyphagie, asthénie). La glycosurie était de 270 gr./24 heures. Le malade ne recevait pas d'insuline.

— Fin février 1956 : A l'occasion d'un voyage, le malade se sent très fatigué. Une injection d'insuline est pratiquée. Le lendemain au réveil apparition d'un œdème généralisé. Par la suite, dyspnée d'effort, œdème malléolaire, ballonnement abdominal qui croît progressivement. Un œdème durable des membres inférieurs s'installe. Par contre, depuis l'apparition de ces nouveaux symptômes, la glycosurie a disparu et persiste nulle à tous les contrôles.

— Le 17 juillet 1956 : consultation du Dr. MIROUZE qui décide l'hospitalisation. L'examen clinique d'entrée montre les faits suivants :

— cœur : régulier. Souffle systolique de pointe. TA : 14 — 7.

— App. respiratoire : râles humides aux 2 bases.

— Abdomen : augmentation de volume de l'abdomen. Périmètre abdominal = 101 cm. Matité des flancs, circulation collatérale. Ascite importante. Volume du foie non précisé. Pas de splénomégalie. Constipation.

— Membres inférieurs : œdème bilatéral ; dermite pigmentée ; lymphangite de la jambe droite.

— Etat général : asthénie. Amaigrissement important : 61 kg. contre 80 kg. lors de l'hiver dernier.

— Aux divers examens, la glycosurie est toujours absente.

Les examens complémentaires permettent de porter le diagnostic de cirrhose du foie, d'origine vraisemblablement éthylique, malgré l'absence de PBF.

— bilan d'hémostase :

taux de prothrombine : 22 %

fibrinémie : 1 gr. 6

fibrinolyse — allongement du temps de Quick.

— Données électrophorétiques :

Albuminémie : 36 gr.

gammaglobulinémie : 43 gr.

En ce qui concerne le diabète, la glycosurie est nulle à tous les examens, et la glycémie est trouvée à 1 gr. 26.

Cependant, le 2 août 1956, après mise en œuvre d'un traitement par le cortancyl, la glycémie s'est élevée à 1 gr. 90 et la glycosurie est trouvée à 90 gr. par 24 heures. On instaure alors un traitement par le D — 860 = 4 comprimés.

— Deuxième séjour : Du 14 au 22 septembre 1956.

Une nouvelle poussée de décompensation de la cirrhose se manifeste. Ascite ++ ; œdème des bourses et des membres inférieurs ++ ; oligurie prononcée. Une ponction d'ascite du 14 septembre retire 9 l de liquide ; une autre du 17 en retire 5 litres. Grâce au traitement (cortancyl, extraits hépatiques, novurit), la diurèse est ramenée à 2 litres, l'assèchement des membres inférieurs est obtenu et l'ascite diminuée. Le malade quitte finalement le service sur sa demande le 22 septembre.

Les examens biologiques dirigés dans le sens de la cirrhose ont montré une insuffisance hépatique aussi nette que lors du premier séjour.

Quant au diabète, il a de nouveau disparu puisque la glycémie est de 1 gr. 30 avec une glycosurie nulle.

Observation n° 7 : (Clinique Médicale A).

Monsieur Hubert M..., 61 ans.

En 1951, découverte d'un diabète sucré non acidocétosique, équilibré jusqu'en 1936 par le régime simple. Depuis février 1956, amaigrissement rapide (8 kg. en deux mois) baisse de l'acuité visuelle, fourmillements des membres inférieurs, petite claudication intermittente, asthénie progressive. Le malade refuse cependant l'insuline conseillée par un médecin consulté.

Hospitalisation le 17 avril 1956.

Cœur : régulier. Petit souffle systolique parasternal gauche. TA = 12 — 5.

Pédieuses bien perçues (malgré la présence d'une claudication intermittente).

S.N. : réflexes rotuliens présents — Achilléens faibles.

Abdomen : Pas d'hépatosplénomégalie. Une légère imprégnation éthylique est signalée dans les antécédents. (1,5 litre de vin par jour).

Le malade est soumis à un régime très strict : 150 gr. d'hydrates de carbone par jour, viande aux 2 repas.

Examens biologiques

Protidogramme : Protides totaux 75 gr. Mais on relève un déséquilibre entre le taux des albumines (31 gr.) et celui des gammaglobulines (36 gr.).

La glycémie est de 1 gr. 48. Glycosurie : 19 gr. 3 pour mille.

Deuxième séjour : 4 septembre 1956.

Des hémorragies digestives se sont produites : moelena le 2 septembre. Hématamèse de sang noirâtre puis rouge dans la nuit du 3 au 4 septembre. Le sujet paraît pâle et amaigri. Il est agité et présente une tendance aux lipothymies.

- Abdomen : météorisme — gargouillements. Pas d'ascite. Le foie n'est pas perçu. Haleine fétide.
- S.N. : Agitation et obnubilation.
réflexes rotuliens faibles. Achilléens absents.
- Bilan diabétique : — glycémie 3 gr. 66. RA : 48 vol.
 - urines : glucose : 40 gr. 88 pour mille.
 - acétone : 0.

On injecte 20 u d'insuline toutes les 4 heures.

— **Le 5 septembre.**

Un collapsus vasculaire s'est produit dans la nuit (TA max : 7) et a nécessité une transfusion.

Au réveil le malade est dans un coma assez profond. On trouve un Babinsky bilatéral. A la palpation abdominale, le bord inférieur du foie est perçu sous les côtes dans la région épigastrique.

La glycémie persiste élevée : 3 gr. 40, mais il n'y a pas d'acidocétose. Pourtant le malade est toujours dans le coma en fin d'après-midi. (coma hépatique vraisemblable). On établit alors une perfusion de glutamate de Ca et de Mg et on répète les injections d'insuline toutes les heures.

— **le 10 septembre** : Amélioration nette du coma hépatique. Le diabète reste très insulino-résistant.

— **le 20 septembre** : Le coma a complètement régressé. Il n'y a pas d'ictère ; aucune hémorragie ne s'est produite. Mais on note l'apparition d'un léger œdème des membres inférieurs et une augmentation de volume de l'abdomen. A ce moment les examens complémentaires sont nettement en faveur d'une insuffisance hépatique :

- Taux de prothrombine : 33 %.
- Temps de Quick : 18 secondes.
- Protidogramme : Albumine : 36 gr.
 - Globulines : α 1 5 gr. ; α 2 7 gr. ; β 15 gr. ; γ 38 gr.

Mais par contre, le diabète est maintenant très amélioré : le glycémie qui était encore de 3 gr. 98 le 10 septembre, est à 1 gr. 38 le 13 septembre, à 1 gr. 29 le 15, et à 1 gr. 14 le 26. De même la glycosurie a progressivement diminué pour être totalement absente le 26 septembre.

Un traitement par novurit, diamox, extrait hépatique, méthionine-inositol-choline, est établi et le malade quitte le service sur sa demande.

— le 5 octobre 1956 : consultation Dr MIROUZE. Le sujet se sent bien depuis sa sortie. Aucune glycosurie n'est retrouvée au clinitest suivi tous les jours. L'état de l'abdomen est satisfaisant, pas de circulation collatérale. Un discret subœdème persiste. Ce résultat se maintenait encore le 26 octobre.

— *En résumé* : l'intérêt de cette observation réside pour nous dans les diverses modifications du diabète au cours de l'évolution d'une cirrhose du foie d'origine vraisemblablement alcoolique. Dans un premier temps, alors que le malade se trouve dans un coma hépatique consécutif à un hématomèse abondante, la glycémie s'élève à un chiffre voisin de 4 gr., contrastant avec une réserve alcaline qui se maintient à 48 volumes. Puis, lors d'une nouvelle poussée de décompensation de la cirrhose, à forme hydropigène, le diabète s'atténue et finit par disparaître.



L'amélioration du syndrome diabétique dans les divers cas rapportés ci-dessus est très nette. Dans les 2 premières observations (Caroli) le diabète était d'ancienne date, avec des chiffres d'hyperglycémie et de glucosurie très élevés. L'éthylisme était à coup sûr à l'origine de la cirrhose. Or, la guérison des symptômes diabétiques est chez ces 2 malades d'une netteté surprenante, précédant de peu la décompensation de la cirrhose chez l'un, s'intriquant étroitement avec elle chez l'autre. Dans l'observation n° 3 de CAROLI, l'étiologie de la cirrhose demeure imprécise ; l'auteur l'attribue à une hépatite à virus probable. L'amélioration du diabète y est cependant évidente, bien que le dérèglement du métabolisme hydro-carboné soit incomplet (hyperglycémie sans glycosurie). Dans nos 4 observations personnelles, l'éthylisme ne peut être retenu que chez les deux derniers malades, mais l'antagonisme entre le diabète et la cirrhose ressort particulièrement bien dans tous les cas. Deux faits méritent d'être soulignés : la réapparition du diabète lorsque la poussée d'insuffisance hépatique est stabilisée (observation n° 4) montrant bien le caractère illusoire de ces guérisons ; d'autre part, dans l'observation n° 7, la curieuse évolution du diabète qui est aggravé par les manifestations hémorragiques de la cirrhose, et très atténué au contraire quand l'insuffisance hépatique revêt le type hydropigène.

III. — INTERPRETATION PHYSIO-PATHOLOGIQUE

L'explication de ces guérisons paradoxales du diabète sucré par une cirrhose du foie, paraît d'autant plus difficile que cette évolution n'est pas la règle. Le trouble du métabolisme glucidique peut aussi bien se trouver aggravé ou du moins continuer à se manifester, sans être influencé par la défaillance des fonctions hépatiques.

C'est ainsi que dans l'hémochromatose, le diabète est classiquement le dernier symptôme à apparaître. S'échelonnant sur plusieurs années, s'installent successivement la pigmentation cutanéomuqueuse, la cirrhose qui reste longtemps latente, puis le diabète qui constitue souvent le premier événement important dans l'évolution jusque là paisible de la surcharge pigmentaire. Ici donc, un diabète grave n'est nullement gêné dans son apparition puis dans son évolution, par la préexistence d'une cirrhose hépatique. En dehors de l'hémochromatose, on trouve dans les travaux de DIEULAFOY, N. FIESSENGER et NIGAY relatifs aux rapports du diabète et des cirrhoses du foie, des exemples de diabètes consomptifs venant compliquer une cirrhose. Tel est le cas dans une curieuse observation de DIEULAFOY où le taux du sucre dans une ascite avait atteint 80 gr. par litre.

Ces faits contradictoires sont pourtant simples à comprendre si on les rapproche de la classification des principaux types de foie diabétique donnée par J. MIROUZE dans son travail : « Le foie diabétique — Aspects hormonaux ».

Le métabolisme hépatique ne s'effectue pas en effet de la même manière chez le sujet diabétique et chez le sujet sain. En matière de foie diabétique, on doit opposer le diabète avec hypohepatie où les métabolismes hépatiques sont ralentis, et le diabète avec hyperhepatie où le foie « intensifie les processus de catabolisme-anabolisme et secrète plus de sucre qu'à l'ordinaire ».

On conçoit alors que : « La cirrhose aggrave les diabètes glycogénoprives ou insulinooprives. La sclérose du mésenchyme, comme la privation d'insuline, gênent la synthèse du glycogène. La plus grande partie du sucre n'est ni stockée ni métabolisée au foie. Elle contribue à l'élévation de la glycémie et donc à l'aggravation du diabète.

— Au contraire, la cirrhose améliore les diabètes polymétaboliques. Le diabète dans de tels cas, en effet, est dû en partie à une hyperhépatie avec hyperglycogénie hépatique, à partir des produits du catabolisme lipido-protidique. La cirrhose représente un obstacle certain pour des réactions de catabolisme anabolisme aussi complexes ; elle améliore donc le diabète en freinant l'hyperhépatie. Ainsi, la cirrhose peut ou aggraver ou améliorer le diabète selon que le foie est insuffisant ou qu'il prend une part active dans la genèse du diabète ». (MIROUZE J. Le foie diabétique. Aspects hormonaux).

L'auteur s'attache d'ailleurs à déduire une pathogénie du diabète sucré des données histologiques de l'exploration hépatique. L'hypohepatie, la diminution de la charge glycogénique caractériserait le diabète pancréatoprive. L'hyperhepatie avec augmentation du glycogène hépatique serait au contraire le propre des diabètes endocriniens (hypophysaire et surrenal), avec des variantes particulières pour chacun d'eux.

— Si l'on étudie maintenant le problème du point de vue de la cirrhose, nous trouverons dès lors très logique avec CAROLI, ETÈVE et BERTRAND, le fait qu'un diabète important ou grave puisse compliquer une cirrhose *hypertrophique*, tandis qu'à l'inverse « dans les cirrhoses *atrophiques*, l'amélioration du diabète dès le début de l'apparition de l'ascite doit être considéré comme la règle..... Seuls peut-être, un cas de Marcel LABBÉ et NIGAY, un autre de CARRIÈRE et GINESTE, et l'observation n° 3 du travail de MIROUZE font exception ». (CAROLI, ETÈVE et BERTRAND).

Schématiquement donc, on peut admettre qu'en règle générale les diabètes améliorés par une cirrhose du foie sont des diabètes avec hyperhepatie ; et que les cirrhoses susceptibles d'améliorer un diabète préexistant sont surtout des cirrhoses atrophiques. Quand ces deux conditions se trouvent réunies chez un même malade, l'hyperglycémie devient incompatible avec la réduction du parenchyme hépatique et de sa charge glycogénique.

— Cette hypothèse a des bases expérimentales indiscutables. Les travaux de MANN et BOLLMANN ont prouvé que lorsqu'on enlève en un seul temps le pancréas et le foie, le résultat sur la glycémie est le même qu'après une hépatectomie isolée. La glycémie s'abaisse et les signes d'hypoglycémie apparaissent dans les mêmes délais. Si l'hépatectomie n'est pratiquée que 24 à 48 heures après la pancréatectomie totale,

au moment où la glycémie est de l'ordre de 3 à 4 gr. pour mille, on a une chute immédiate du sucre sanguin.

Les travaux de SELYE, ROSNE et REINECKE semblent prouver également que le diabète corticosurrenal n'est pas réalisable en cas de foie absent. L'hyperglycémie et la glycosurie provoquée par la cortisone ne se produisent pas après hépatectomie (les glycostéroïdes ayant une action plus nette sur le glycogène hépatique que sur le glycogène musculaire).

De leur côté, BRULL et BARAC ont rappelé que l'intoxication expérimentale du foie réduit la glycosurie pancréatique.

— Cependant, il serait sans doute trop simpliste d'établir une analogie complète entre la cirrhose atrophique de Laennec et l'hépatectomie, entre l'atrophie du foie et l'amputation pure et simple du parenchyme hépatique. A la suppression de l'hépatocyte, il convient peut-être de substituer une déviation des fonctions métaboliques du foie ou une viciation de la régulation hormonale exercée par le tissu hépatique. A cet égard, l'épilogue de l'observation n° 1 de CAROLI, ETÈVE, BERTRAND est très intéressant. Ce malade, en effet, est décédé brusquement 14 jours après la dernière évacuation de son ascite, d'une péritonite à pneumocoques. L'autopsie pratiquée quelques heures après la mort, a montré les particularités suivantes :

« Alors que le corps ne témoignait pas d'une obésité anormale, on découvrit à l'examen des viscères abdominaux, une prodigieuse infiltration graisseuse, sorte d'obésité splanchnique se traduisant par une énorme infiltration des mésentères qui mesuraient environ 10 cm. de largeur au niveau du mésentère. Ecartant les feuillets viscéraux du péritoine, elle entoure d'un énorme manchon lipomateux tout l'intestin. Ce matelas graisseux se prolonge dans l'épiploon gastro-hépatique où il enfouit les organes du pédicule. La couche lipomateuse s'infiltré sous le péritoine pariétal et entoure à ce point le pancréas que celui-ci ne peut être retrouvé qu'en tranchant toute cette masse de graisse au couteau.

Le Foie : n'est que modérément atrophique (1.200 gr.). Parenchyme remanié par une cirrhose annulaire. Fibrose de structure très inflammatoire ; hépatocyte de structure normale. Mais on note dans le cytoplasme un degré modéré d'infiltration liquide et surtout une déplétion complète en glycogène, constatation devant être considérée comme valable puisque les fragments n'ont été prélevés que 4 heures après la mort.

Le pancréas : Dans les lobules, disséminés dans le tissu adipeux, la structure des acini sécrétants est normale. Par contre, on note une hyperplasie très nette des éléments insulaires de Langerhans. En certaines zones il y a même une véritable néoformation d'îlots par placards. Les éléments cellulaires constitutifs ne présentent pas les lésions de nécrose qu'il est habituel d'observer chez le diabétique. L'hyperplasie des cellules insulaires paraît porter exclusivement sur les cellules bêta ».

— Les auteurs remarquent qu'il est difficile d'expliquer la guérison du diabète par la cirrhose à la lumière de ces constatations anatomiques. Selon eux l'obésité intraabdominale est peut-être la conséquence de 3 années de surcharge alimentaire, la localisation splanchnique pouvant s'expliquer par une série de conditions pathologiques intéressant cette sphère (stase portale, fragilité capillaire, etc...).

L'état du foie n'est pas en faveur d'une cure du diabète par une réduction fonctionnelle quantitative du parenchyme hépatique. Celui-ci en effet reste assez bien conservé malgré la cirrhose. Les auteurs soulignent par contre la disparition totale du glycogène hépatique qui ne peut être considérée comme un phénomène cadavérique étant donné la précocité de l'autopsie (4 heures après l'exitus), mais qui pourrait bien être en rapport avec les 36 heures de jeûne et de fièvre qui ont précédé la mort.

Bien plus intéressante encore est l'hyperplasie des îlots des Langerhans portant électivement sur les cellules bêta. Cette constatation fait supposer un accroissement de l'insulinosecretion bien qu'elle ne concorde pas avec la disparition totale du glycogène intrahépatique, à moins que celle-ci puisse être attribuée aux circonstances de la mort. Quoi qu'il en soit, autant la restauration de l'équilibre hydrocarboné sous l'influence d'une réduction fonctionnelle quantitative du parenchyme hépatique nous paraissait plausible, autant la rénovation des îlots de Langerhans par une cirrhose du foie décompensée semble difficile à expliquer. L'amélioration nette et prolongée de l'hyperglycémie par la cirrhose hépatique, en mettant le pancréas endocrine au repos, a sans doute favorisé cette régénération des cellules bêta. Mais selon CAROLI, il conviendrait peut-être de faire intervenir aussi « les modifications apportées par le foie malade dans la régulation hormonale qui porte surtout sur le taux et l'activité des œstrogènes et des androgènes ».

STAUB, en effet, pour expliquer l'amélioration temporaire d'un diabète grave pendant la phase de décompensation d'une cirrhose, invoque une diminution de la néoglycogénèse, une inactivation de l'anti-insuline, et une action directe ou indirecte des androgènes en rétention.

VANOTTI, chez un malade dont le diabète avait disparu au cours d'une hépatite ictérique, a pu démontrer une exagération du taux des œstrogènes actifs circulants, agissant dans le

même sens qu'une hypophysectomie expérimentale ; elle entraînerait une hypoglycémie ainsi qu'une augmentation de l'utilisation périphérique des sucres. L'observation n° 1 de CAROLI s'accorde assez bien avec l'hypothèse émise par VANOTTI, en raison d'une presque totale disparition des cellules intersticielles du testicule et d'autre part de la présence d'une réaction hypophysaire (petit adénome chromophile trouvé à l'autopsie). Dans l'observation n° 3 au contraire, la conservation remarquable des fonctions sexuelles rend peu vraisemblable l'existence d'une hyperoestrogénie.

Ces hypothèses ne manquent certes pas d'intérêt ; elles ont le grand mérite d'apporter un peu plus de lumière sur le problème complexe des rapports du diabète et du foie. Mais leur confirmation exigerait des explorations biologiques et des investigations hormonales très extensives.

IV. — ROLE CIRRHOGÈNE DU DIABÈTE

Nous avons déjà vu que dans quelques cas le foie intervient pour une part dans la création du diabète (diabète avec hyperhépatie). Il nous reste maintenant à nous demander quelle est la part qui revient au diabète dans l'étiologie des cirrhoses observées chez les diabétiques. Plusieurs cas sont à envisager ici. MIROUZE distingue selon la date d'apparition de la cirrhose par rapport au diabète :

— La cirrhose prédiabétique qui en règle est hypertrophique. Presque toujours il s'agit d'une hémochromatose. Le diabète et la cirrhose dépendent certainement d'un même trouble métabolique initial.

— Le syndrome diabète-cirrhose où les deux éléments apparaissent simultanément. La cirrhose est encore hypertrophique ; elle ne peut être mise sur le compte du diabète. Son étiologie reste à trouver.

— Enfin la cirrhose postdiabétique qui est soit hypertrophique soit atrophique. Dans ce cas seul la valeur étiologique du diabète peut être discutée.

Le rôle cirrhogène du diabète n'est basé que sur de rares notions expérimentales. CHAIKOFF, CONNOR et BISKIND ont obtenu une cirrhose annulaire dense après un stade assez prolongé de stéatose hépatique, chez le chien pancréatec-

tomisé, insulinisé et non traité par les facteurs lipotropes. La cirrhose est interprétée par les auteurs comme d'origine parenchymateuse. Steatose et cirrhose sont réversibles pendant les premiers mois par un traitement lipotrope. Un deuxième type de cirrhose s'observe dans les diabètes thyroïdiens dont G UYE et RUTISHAUSER ont bien étudié les lésions hépatiques. Après des lésions de necrose parenchymateuse, des cicatrices scléreuses apparaissent dans le foie. La sclérose occupe surtout la zone sous capsulaire de l'organe, lui donnant un aspect ficelé. Il s'agit d'une fibrose diffuse et irréversible. En clinique la cirrhose peut apparaître au cours de l'évolution d'un diabète insulinoprive ou contra-insulinique. MIROUZE admet qu'elle « se manifeste de préférence dans les diabètes avec surmenage des cellules hépatiques, c'est-à-dire dans les diabètes avec hyperhepatie ou dans les diabètes traités depuis longtemps par l'insuline, car les cellules nobles sont alors très richement chargées de glycogène. Le mésenchyme hépatique éprouve alors quelques difficultés à se mettre à l'unisson avec les cellules hépatiques hyperactives ».

Cependant dans les observations de cirrhose avec diabète, on est frappé par la discrétion de la stéatose en regard de l'importance des lésions de cirrhose. Ceci conduit à penser qu'en matière de diabète sucré humain, la stéatose n'a pas la valeur cirrhogène qu'on lui attribue en pathologie expérimentale. La stéatose des diabétiques n'est pas une stéatose de dégénérescence, mais une stéatose de surcharge simple, sans tendance sclérogène marquée. L'opinion actuelle est que la cirrhose est indépendante du diabète et qu'elle suppose la plupart du temps un facteur cirrhogène surajouté. « Même dans les observations de cirrhose post diabétique, on a l'impression que le diabète n'a la valeur que d'un facteur de révélation favorisant qui ne crée pas la cirrhose ». (MIROUZE).

D'ailleurs, si l'on met à part les cirrhoses bronzées, la fréquence des cirrhoses dans le diabète est très réduite. JOSLIN n'en trouve que 52 cas sur 10.231 diabétiques (0,51 %). WILDER, sur 2.584 diabétiques donne le chiffre de 0,7 %. De plus il est aisé de remarquer que les observations publiées n'intéressent que des adultes ou des sujets de plus de 50 ans. Dans la thèse de NIGAY, l'âge des malades varie de 34 à 62 ans. Parmi eux ne figurent ni enfant ni adolescent diabétique. Ce fait pourrait presque suffire à démontrer que le diabète à lui seul ne crée pas de cirrhose. L'enfant diabétique ne fait pas de cirrhose parce que, d'une part les seuls troubles métaboliques du diabète ne sont pas déterminants, et que d'autre part, il est soustrait à la majeure partie des facteurs cirrhogènes habituels. C'est à ces derniers en définitive qu'incombe la plus grande part de responsabilité.

Sur les 18 malades qui font l'objet de la thèse de NIGAY, l'auteur retrouve des antécédents éthyliques chez 9 d'entre eux (50 %), des antécédents syphilitiques chez 5 autres (2 malades de ce groupe étaient en plus alcooliques) ; des antécédents tuberculeux enfin dans 1 cas. Dans 4 observations seulement, aucune étiologie précise n'est mise en évidence. Dans les 7 observations que nous rapportons, 4 malades sont des éthyliques notoires ; chez un autre il s'agit vraisemblablement d'une hépatite virale cirrhogène ; dans 2 cas enfin, aucune étiologie de la cirrhose n'a pu être précisée.

V. — PRONOSTIC

Nous avons vu tout au long de ce chapitre comment et pourquoi une cirrhose du foie peut améliorer, guérir même un diabète sucré. Les observations rapportées plus haut nous font assister à la disparition de glycosuries élevées, à la normalisation des glycémies, à une diminution des besoins en insuline.

Mais seule une lésion grave du parenchyme hépatique, avec réduction importante des réserves glycogéniques du foie, peut avoir un tel effet sur le trouble du métabolisme hydrocarboné. DAHL en publiait encore récemment un exemple, dans un cas de leucémie chez un diabétique. La guérison du diabète n'est d'ailleurs qu'illusoire comme le montre la réapparition de ce dernier chez les malades où la thérapeutique amène une stabilisation de la poussée d'insuffisance hépatique.

En tout cas, il faudra compter désormais avec le pronostic des dégâts hépatiques. L'avenir de ces malades est en effet d'autant plus sombre que l'amélioration des symptômes diabétiques ne devient manifeste qu'au moment où les signes de décompensation de la cirrhose commencent à apparaître. Or, à ce stade, la limite de tolérance des lésions du foie est généralement dépassée. Si le risque d'acido-cétose est écarté, le malade est désormais sous le danger du coma hépatique. Si, avec la disparition de l'état diabétique, les risques infectieux sur lesquels insistait Noël FIESSENGER perdent de leur importance, par contre ces sujets voient leur existence menacée par des accidents, tels que ictère, œdème, hémorragies.

TROISIEME PARTIE

AMÉLIORATION DU DIABÈTE PAR INSUFFISANCE EN HORMONES HYPERGLYCEMIANTES

GENERALITES

Les recherches endocriniennes de ces dernières années ont bien montré qu'à côté de la fonction langerhansienne, il convient de faire une place à diverses sécrétions internes dans la régulation de la glycémie. Face à l'action hypoglycémiante de l'insuline, nous savons maintenant que les extraits hypophysaires (hormone somatotrope — ACTH — thyroestimuline), les glucocorticoïdes, l'adrenaline et la thyroxine interviennent dans le métabolisme des hydrates de carbone, en élevant la glycémie par différents moyens et ont, de ce fait, un rôle diabétogène. Les diabètes expérimentaux par injection d'extraits de glandes endocrines ont pris place à côté du diabète pancréatoprive. En clinique, le diabète des acromégales et de la maladie de CUSHING, l'état paradiabétique des hyperthyroïdiens sont désormais bien classiques.

A l'inverse, on connaît les hypoglycémies A.C.T.H.-prives (BOULET-MIROUZE), et la tendance à l'abaissement du taux sanguin du glucose dans l'hypothyroïdie et la maladie d'ADDISON. Notre but sera ici d'étudier le comportement de l'organisme vis à vis des hydrates de carbone, lorsque l'un de ces états endocriniens déficitaires coexiste avec le diabète sucré.

La juxtaposition chez un même malade de deux affections dont les effets métaboliques sont inverses est physiologiquement malaisée à concevoir. Elle est pourtant un fait cliniquement réalisable. Les cas observés sont assez rares mais incontestables. Quoi qu'il en soit, conformément à ce que les travaux physiologiques et expérimentaux nous laissaient prévoir, on assiste dans ce cas à une correction du déséquilibre diabétique avec meilleure tolérance aux glucides et normalisation plus ou moins franche de la glycémie. Mais cet antagonisme comporte aussi d'autres aspects, parfois moins favorables pour le malade. C'est ce que nous allons essayer de montrer à l'aide de quelques exemples cliniques de myxœdème, de maladie d'ADDISON, et d'insuffisance hypophysaire évoluant chez des diabétiques.

Chapitre I

DIABÈTE ET MYXOEDEME

Le problème des relations du diabète sucré et des affections thyroïdiennes est encore mal résolu. S'il est relativement éclairci en ce qui concerne l'hyperthyroïdie, du fait que la présence de glucose dans les urines ou même la coexistence d'un véritable diabète, est une éventualité assez fréquente dans la maladie de BASEDOW, par contre le problème est plus complexe en ce qui concerne le diabète sucré avec hypothyroïse. Ces cas sont beaucoup plus rares ; on n'en relève guère plus d'une trentaine dans la littérature.

En 1934 SHEPARDSON et WEVER en ont réuni 12 observations publiées jusqu'à cette date. Depuis, quelques observations isolées ont été rapportées ; 1 cas de ESCAMILLA, LISSER, et SHEPARDSON en 1935 ; 1 cas de DAUGHERTY et un autre de FONGI en 1941 ; 5 cas de MAC CULLAGH en 1942 ; 7 cas de JOSLIN, ROOT et WHITE en 1947 ; 1 cas de MEANS et un autre de HALVOR VERMUND en 1948 ; en 1950 MOGENS IVERSEN fait le point de la question et rapporte 3 nouvelles observations inédites. L'année suivante, LANGERON, MOLF et MICHAUX en France publient encore 2 cas.

Il faut joindre à cette liste 2 observations récentes des auteurs brésiliens J. RODRIGUES et J. SHERMANN, dont l'une concerne un myxoédème survenu spontanément chez une diabétique ; l'autre un myxoédème consécutif à une thyroïdectomie (1955). Enfin, il y a à peine quelques mois dans sa thèse consacrée à « l'hypothyroïse dans le diabète sénile », JEANTET apporte 4 observations inédites.

1° — EFFETS DU MYXOEDEME SUR LE DIABETE. ETU- DE CLINIQUE A L'AIDE DE QUELQUES OBSERVA- TIONS.

Tous les auteurs qui ont observé cette association à première vue insolite, ont noté l'effet de camouflage que le myxœdème exerce sur le diabète. L'apparition d'une hypothyroïdisme chez un diabétique atténue en règle générale l'intensité du diabète ; il y a un heureux effet de compensation qui diminue la glycosurie et la glycémie, améliore la tolérance aux hydrates de carbone, et augmente la sensibilité à l'insuline. Pour illustrer cet antagonisme aujourd'hui classique, nous allons rapporter l'observation de deux malades suivis dans la clinique Médicale du Professeur BOULET ; puis nous citerons le résumé des 3 cas de MOGENS IVERSEN où l'antagonisme des deux affections est spécialement net.

Observation n° 1 : (clinique médicale A)

Madame A..., 62 ans.

A l'âge de 38 ans, cette femme subit une castration radiothérapique suivie, quatre ans après, de l'installation d'un diabète non acidocétosique traité par un simple régime qualitatif, et d'une hypertension artérielle avec maxima à 22. Contrairement au diabète, celle-ci est mal tolérée ; en 1942, deux ictus cérébraux se produisent successivement, mais régressent sans séquelles. Depuis 1950, la malade est atteinte de coronarite (crises d'angor d'effort).

Premier séjour en 1952, à l'occasion d'un accident angineux.

Outre l'état cardiovasculaire, l'examen clinique révèle alors des signes d'hypothyroïdie : chute de la queue des sourcils, cheveux secs et cassants, pilosité axillaire et pubienne très diminuée, asthénie. Les explorations dirigées en ce sens donnent les résultats suivants :

— lipidémie : 13 gr. 20 — cholestérol 1 gr. 87.

— le marquage à l'iode 131 montre une hypothyroïdie discrète, avec fixation un peu abaissée.

6me heure : 15 % de la dose ingérée.

24me heure : 24 % de la dose ingérée.

48me heure : 23 % de la dose ingérée.

72me heure : 16 % de la dose ingérée.

Par contre le Métabolisme basal est à + 6 %.

A ce moment le diabète est très léger et bien compensé malgré l'absence de traitement par l'insuline.

glycémie : 1 gr. 36

glucose urinaire : 10 gr. par 24 heures.

— **Deuxième séjour** de décembre à avril 1954, pour ulcération torpide du pied et nouvel accident angineux, bien objectivé par les tracés électrocardiographiques (inversion de l'onde T).

On retrouve un état de fond hypothyroïdien cliniquement manifeste, avec une légère diminution de la fixation d'iode radioactif, un taux de cholestérol sanguin à 2 gr., une lipidémie à 12 gr. Cependant le M.B. reste à + 5 %.

Le diabète s'est encore amélioré : glycosurie nulle. Glycémie variant de 1 gr. 20 à 1 gr. 60. Pas d'acétone dans les urines. RA supérieure à 48 vol. L'insuline qui avait été administrée à faibles doses dans le but d'accélérer la cicatrisation des plaques de nécrose du pied, doit être interrompue en raison d'accidents hypoglycémiques.

— *En résumé*, nous observons chez cette malade la coexistence d'un hypothyroïdisme discret et d'un diabète remarquable par sa bénignité. L'administration d'insuline à faibles doses provoque des accidents hypoglycémiques.

Observation n° 2 : (Clinique Médicale A)

Madame C..., 69 ans.

L'histoire de la maladie chez cette femme remonte à 1927 où elle subit une hystérectomie totale. Peu de temps après, à l'occasion d'un prurit vulvaire, on découvre une glycosurie à 136 gr. par 24 heures. Malgré l'importance de la glycosurie, ce diabète est bien toléré ; il ne nécessite l'insuline qu'en 1942 pour arriver à bout d'une staphylococcie. Cependant en 1948 on note des troubles oculaires ; en 1954 une hémorragie rétinienne ; en 1955 des troubles trophiques prégangréneux du gros orteil droit.

La malade rentre dans le service le 20-IV-1956 pour un épisode fébrile à 39° accompagné d'une douleur intense du flanc droit. Le lendemain de son entrée, cette douleur trouve son explication dans l'éclosion d'un zona. Comme antécédents, on note la naissance de 2 gros enfants : 4 kg. et 5 kg.

— **Examen clinique :**

— Système nerveux : aréflexie rotulienne et achilléenne.

— cœur : galop présystolique. T.A. 23 — 10.

— les pédieuses battent faiblement.

— appareil digestif : langue saburrale ; constipation chronique.

— état général : asthénie, anorexie.

— chute des cheveux qui sont très clairsemés, et de la queue des sourcils.

Examens biologiques :

glycémie 1,96

azotémie 0,40

cholestérolémie 1,87

lipidémie 6,1

urines : glucose 16 à 20 gr. par 24 heures (très diminuée par rapport au chiffre cité plus haut). Albumine : 0,25 — Acétone 0.

Le MB est à — 6 %.

Le marquage à l'iode décèle une franche diminution de la fixation thyroïdienne.

6^{me} heure : 0 % de la dose ingérée.

24^{me} heure : 6 % de la dose ingérée.

48^{me} heure : 4 % de la dose ingérée.

72^{me} heure : 3 % de la dose ingérée.

En résumé, nous sommes en présence d'un myxœdème très net qui est apparu chez une diabétique tolérant fort bien son diabète.

Observation n° 3 : (MOGENS IVERSEN)

Une femme de 45 ans, diabétique depuis 3 ans, non traitée par l'insuline, entre dans le service avec des signes de myxœdème. Au cours du traitement par l'extrait thyroïdien (400 unités par jour), son diabète s'aggrave considérablement, le MB augmente, la malade maigrit, le traitement insulinié doit être mis en œuvre. Lorsque l'administration d'extraits thyroïdiens fut arrêtée, le diabète s'améliora, le MB fut réduit, la malade reprit du poids et son état général redevint bon. La même chose se produisit à nouveau à la reprise du traitement par les extraits thyroïdiens. En définitive, le traitement fut réglé à 200 unités d'extraits thyroïdiens, par jour, qui assurèrent un bien-être complet. Le MB restait ainsi compris entre 85 et 90 % de sa valeur normale. Les symptômes du myxœdème disparurent et l'intensité du diabète décrut. Avec un régime et 24 unités d'IPZ par jour, la glycosurie se maintint à 5 gr. par 24 heures.

— Voici donc un cas où pour maintenir le myxœdème en état de compensation, il fut nécessaire de régler le diabète qui auparavant ne nécessitait pas d'insuline. Les extraits thyroïdiens aggravaient le diabète coexistant.

Observation n° 4 : (MOGENS IVERSEN)

Femme mariée de 49 ans, diabétique depuis 11 ans. Jusqu'en 1943, elle fut traitée à deux reprises seulement par l'insuline, au cours d'affections amygdaliennes. Soudain, en 1943, les symptômes du diabète disparaissent, en même temps que se manifestent : asthénie, frissons, somnolence prononcée, chute des cheveux. En Mars 1949, le diagnostic de myxœdème est porté. Le MB est compris entre 68 et 75 % de sa valeur normale. Le taux du cholestérol sanguin est de 4,56. Les examens d'urine, l'étude de la glycémie et la recherche de la tolérance aux hydrates de

carbone ne montrent aucune trace de diabète. Le traitement par les extraits thyroïdiens est établi ; le myxœdème se compense. Le diabète ne réapparaît plus malgré l'ingestion à volonté de glucides.

— En conclusion, disparition complète du diabète 6 ans après l'installation d'un myxœdème chez une diabétique.

Observation n° 5 : (MOGENS IVERSEN).

Jeune femme de 29 ans qui présente des antécédents familiaux de diabète et de myxœdème. Myxœdème diagnostiqué à l'âge de 17 ans avec retard de croissance depuis l'âge de 10 ans. Au cours du traitement de ce myxœdème, un surdosage d'extraits thyroïdiens provoque un diabète qui persiste 32 jours malgré l'arrêt de l'opothérapie thyroïdienne, tandis que les symptômes subjectifs du myxœdème disparaissent. De petites doses d'extraits thyroïdiens doivent être reprises pour compenser à nouveau le myxœdème. Après 37 jours de ce traitement, le diabète n'est pas aggravé, mais il persiste une légère glycosurie qui n'existait pas auparavant.

Des constatations cliniques rapportées ci-dessus, un certain nombre de remarques peuvent être dégagées :

a) Tout d'abord il ne s'agit pas ici de diabètes graves, con-somptifs. Les signes révélateurs habituels, polydypsie, poly-urie, polyphagie sont absents. L'état général est bien conser-vé. L'acidocétose n'apparaît pas. L'insulinothérapie est tou-jours très efficace, mais le plus souvent un simple régime res-strictif suffit à faire disparaître la glycosurie. L'effet de com-pensation du myxœdème ressort particulièrement bien dans l'observation n° 4.

b) Notons ensuite sur un autre plan que certaines nuances viennent souvent ôter au diabète un caractère insulino-prive exclusif. Son allure clinique s'associe volontiers à un état constitutionnel endocrinien, à une ambiance hormonale par-ticulière dans laquelle domine une hyperstimulation somato-trope, comme le souligne R. JEANTET dans sa thèse. Dans l'ob-servation n° 2 nous avons retrouvé un antécédent significa-tif : la naissance de deux gros enfants. De même, l'âge et les conditions d'apparition des deux syndromes — diabète et

myxœdème — sont souvent évocateurs. Chez l'homme, le moment le plus propice est la cinquantaine, âge des bouleversements endocriniens. Chez la femme c'est la ménopause ; et il convient de rappeler ici l'observation n° 1 où nous avons vu le diabète survenir avec une hypertension artérielle après ménopause artificielle. Toutes ces notions sont en faveur d'une participation hypophysaire ; nous les retrouverons plus loin dans un chapitre consacré à la pathogénie.

c) Quant au myxœdème, contrairement au diabète, il a une expression clinique évidente. Les signes cutanés et des phanères sont révélateurs. L'état de constipation est important. Cependant on ne retrouve pas de bouffissure, d'infiltration cellulaire intense. Le MB surtout, n'est pas toujours l'expression fidèle du trouble endocrinien. Il renseigne sur l'utilisation métabolique périphérique ; les perturbations diabétiques peuvent en fausser le résultat. C'est un autre aspect du camouflage réciproque des deux maladies. Le marquage à l'iode radiactif concorde davantage avec les signes cliniques.

2° — THYROXINE ET METABOLISME HYDRO-CARBONE.

En accord avec les données de la clinique, les faits expérimentaux et les travaux physiologiques confirment le rôle hyperglycémiant de l'hormone thyroïdienne.

HOUSSAY a démontré que l'administration per os de poudre de thyroïde, ne provoque pas de diabète sucré chez l'animal à pancréas anatomiquement intact. Mais après sensibilisation de l'animal par pancréatectomie partielle, si on administre 50 cg. par Kg. de poids et par jour de poudre de thyroïde, on détermine un diabète transitoire (diabète thyroïdien). Si l'administration de poudre de thyroïde est prolongée, le diabète s'installe définitivement et persiste après la suspension des ingestions, réalisant alors le diabète métathyroïdien.

FRUTEAU DE LACLOS, étudiant les effets d'un traitement par injections quotidiennes de thyroxine à la dose de 0,5 mg. par Kg. de poids corporel, sur l'évolution de l'état diabétique permanent provoqué chez de jeunes rats blancs par l'alloxane, observe que : « Durant un traitement long, de plus de 30 jours, on obtient entre le 30^{me} et le 35^{me} jour une ascension brutale de la glycémie ».

— Par quels mécanismes la thyroxine exerce-t-elle son action hyperglycémiant ? On sait aujourd'hui que cette hormone accélère l'absorption intestinale des glucides, comme l'ont montré en 1938 ALTHAUSEN et STOCKHOLM ; qu'elle réduit le stockage du glycogène hépatique et en active la mobilisation (DAMBROSI, 1934) ; qu'enfin elle accroît la néoglycogénèse à partir des protéines. Cependant, ce qui neutralise en partie les actions précédentes, elle augmente la consommation périphérique du glucose. On s'explique dès lors très facilement que l'hyperthyroïdie s'accompagne d'un état paradiabétique, avec glycémie de base normale et aire d'hyperglycémie provoquée très augmentée.

Inversement dans l'hypothyroïdie, la courbe d'hyperglycémie provoquée est basse, aplatie ou même de type inverse, avec une accentuation de la réaction hypoglycémique secondaire (LANGERON). WILDER puis LANGERON ont pu suivre dans quelques cas les modifications de la courbe d'hyperglycémie après thyroïdectomie. Leur conclusion est que cette intervention augmente considérablement la tolérance hydrocarbonée, ce qui se traduit par une courbe plus aplatie et une sensibilité plus marquée à l'insuline.

De même, DOHANS et LUCKENS (1938) réalisant la thyroïdectomie chez le chat diabétique, concluent : « Chez le chat diabétique et thyroïdectominé, que la thyroïdectomie précède ou suive le diabète, elle en atténue toujours les symptômes, comme le myxœdème camoufle le diabète ». C'est pourquoi certains auteurs, comme WILDER, FORSTER et PEMBERTON avaient cherché à améliorer le diabète sucré humain par la thyroïdectomie systématique. Cette méthode cependant, ne devait connaître aucun avenir. Car la carence en thyroxine constitue une arme à double tranchant ; d'un côté le myxœdème améliore l'état diabétique, mais d'un autre côté la chute du M.B. et les inconvénients du myxœdème suffisent à condamner l'intervention. D'autre part l'extrait thyroïdien administré pour pallier aux manifestations de l'hypothyroïdie risque d'aggraver secondairement le diabète.

3° — ESSAI PATHOGENIQUE.

Quelle est la pathogénie de tels cas, et en particulier de ceux où le diabète ne semble pas préexister à l'hypothyroïdie, mais paraît bien s'être installé en même temps ou mieux après le myxœdème ?

Les auteurs qui ont publié jusqu'à maintenant des exemples de cette association ont souvent conclu qu'il s'agissait d'une coïncidence fortuite, d'un pur effet du hasard. Cette opinion est généralement admise, car il paraît bien difficile d'établir une relation causale entre le diabète et le myxœdème, deux maladies à effets métaboliques opposés.

Cependant, les acquisitions de ces dernières années en matière d'endocrinologie et en particulier une meilleure connaissance des corrélations endocriniennes, permettent d'entrevoir certains mécanismes pathogéniques.

Les travaux de HOUSSAY sur le diabète métathyroïdien peuvent déjà établir un lien entre les deux affections. On peut en effet, considérer l'hypothyroïdie comme primitive et le diabète comme secondaire au surmenage pancréatique dû au traitement prolongé par les extraits thyroïdiens. Nous avons vu que MOGENS IVERSEN souscrit volontiers à cette explication dans l'observation n° 4. Remarquons cependant que les doses d'extraits thyroïdiens utilisées en thérapeutique sont très inférieures à celles qu'il faut administrer pour obtenir un diabète métathyroïdien expérimental. D'autre part, dans l'observation d'IVERSEN, il y avait des antécédents familiaux diabétiques très nets. Il est donc logique de penser qu'il existait en réalité un état prédiabétique antérieur, une fragilisation latente que le traitement thyroïdien n'a fait qu'extérioriser.

Il semble que l'on doive accorder plus de faveur à une deuxième hypothèse pathogénique, selon laquelle le diabète et le myxœdème auraient en commun une origine hypophysaire. Le fait initial serait ici une libération intempestive d'hormones antehypophysaires provoquant à la fois une augmentation des stimuli diabétogènes et une accélération de l'entraînement thyroïdien. Ce trouble se prolongeant sur plusieurs années, on aboutirait à la longue à une insuffisance langerhansienne (diabète métahypophysaire) et à un épuisement du parenchyme thyroïdien, d'où l'hypothyroïdie. Dans nos deux premières observations, où nous avons déjà signalé l'hyper-sécrétion somatotrope, le myxœdème peut être considéré comme la conséquence d'une hyperthyroïdisme prolongée. De même dans le cas publié en 1948 par HALVOR VERMUND et où un myxœdème vient atténuer le diabète chez un sujet diabétique et acromégale. Cette hypothèse est également soutenue par JEANTET dans sa thèse.

A l'inverse, on peut avec LANGERON considérer l'hypothyroïse comme résultant d'une insuffisance de thyroostimuline; il s'agirait d'un myxœdème hypophysaire, forme fruste d'hypopituitarisme qui a fait l'objet depuis quelques années de nombreuses publications en particulier de BASTENIE, ZONDEK, MEANS, DE GENNES. Le diabète rentrerait alors dans le cadre des troubles du métabolisme hydrocarboné du panhypopituitarisme, bien que ceci paraisse à priori contradictoire. Ces troubles sont assez typiques et ont été bien décrits par FRASER, ALBRIGHT, et SMITH. La courbe d'hyperglycémie provoquée reste du type « hyperglycémie sans réponse ». A l'opposé l'hypoglycémie provoquée doit être réalisée prudemment car la courbe est aussi du type « hypoglycémie sans réponse ». Il n'y a pas, du moins au début, de signes cliniques permanents de la série diabétique, mais le trouble du métabolisme glucidique existe pourtant : il consiste dans une suppression du mécanisme régulateur, avec non réponse à l'hypoglycémie et non réponse à l'hyperglycémie. Chez ce sujet ainsi fragilisé, et par ailleurs myxœdémateux, l'administration d'extraits thyroïdiens est capable d'élever la glycémie de base et de créer un véritable diabète. Ce point de vue est soutenu par LANGERON qui écrit à propos de l'un de ses cas : « La filiation serait la suivante : trouble hypophysaire avec déficit portant sur plusieurs stimulines ; troubles du métabolisme hydrocarboné par suppression du mécanisme régulateur, sans signes cliniques permanents, troubles dans le domaine thyroïdien ; apparition du myxœdème pour lequel on donne de la thyroxine qui sur cet organisme fragilisé provoque un diabète métathyroïdien ». L'auteur appuie cette manière de voir sur le cas suivant : apparition d'un diabète bénin n'ayant jamais nécessité l'insuline, chez une femme de 57 ans, hypothyroïdienne depuis l'âge de 48 ans et traitée régulièrement par les extraits thyroïdiens. La note hypophysaire est apportée par un aspect radiologique nettement anormal de la selle turcique, avec cavité étroite à parois cacifiées et épaisses, complètement fermée.

L'explication est très ingénieuse, mais elle ne peut s'appliquer à tous les cas, comme le reconnaît l'auteur lui-même qui ne prétend pas épuiser les problèmes pathogéniques que pose cette curieuse association.

Chapitre 11

DIABETE ET MALADIE D'ADDISON

Le même paradoxe que nous avons observé dans l'association diabète-hypothyroïdie, se retrouve dans la coexistence d'une maladie d'ADDISON avec le diabète sucré : coexistence assez exceptionnelle d'ailleurs.

Sur l'ensemble des diabétiques soumis à leur observation, JOSLIN et ses collaborateurs n'en citent qu'un cas en 1947. Sur les 115 cas de maladie d'ADDISON et les 3.000 cas de diabète observés à la MAYO Clinic, ALLEN n'en a décrit que deux cas. Dans la littérature française, il est fait état de quelques observations au cours du diabète bronzé. RABBE puis ACHARD et LEBLANC ont observé chacun une tuberculose des surrénales chez un sujet atteint d'hémochromatose. LABBÉ, BOULIN et ULLMANN ont publié une observation où, aux signes cliniques du diabète bronzé s'ajoutaient des signes de la série surrenalienne ; c'est d'ailleurs le seul cas observé par BOULIN sur 70 diabètes bronzés recueillis parmi un nombre total de 4.266 diabétiques.

En 1949, SIMPSON L. passant en revue toutes les observations de la littérature mondiale rapportées jusqu'à cette date, en regroupe 21 auxquelles il joint 3 cas personnels. Sur ce total de 24 cas, 17 comportent des autopsies : 5 fois des lésions tuberculeuses des surrénales sont signalées ; 12 fois les lésions consistent en une atrophie et une sclérose surrenalo-pancréatique.

En 1952, en compulsant les derniers documents bibliographiques (DE THORN et CLINTON, KNOWLTON, WARD, SIMPSON SPAGUE, CRAMPTON). P. BLANCHON retrouve en tout 34 exemples de l'association diabète-maladie d'ADDISON. Il y ajoute

les quelques observations françaises anciennes de RABBE, ACHARD et BOULIN. Au total son travail fait état de 40 cas dont la moitié seulement comportent des autopsies.

Mais plus récemment, GILBERT-DREYFUS, F. SIGUIER, M. ZARRA, et H. CHIMENÈS (1955) se sont attachés à une analyse plus critique des divers cas rapportés. Ces auteurs estiment que nombre de publications sont pratiquement inutilisables soit parce que trop anciennes et dépourvues des données biologiques qui leur paraissent indispensables, soit parce qu'insuffisamment détaillées, soit enfin parce que ne faisant mention que de lésions nécropsiques des surrénales chez des diabétiques. Le nombre de cas authentiques d'association se trouve ainsi ramené par ces auteurs à 19 seulement.

1° — MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'ASSOCIATION DIABETE MALADIE D'ADDISON.

Les cas d'association diabète-maladie d'ADDISON, peuvent être répartis en deux groupes selon que le diabète précède l'apparition de l'insuffisance surrénale ou inversement.

A. — *Le diabète a précédé la maladie d'Addison.*

Cette éventualité est la plus fréquente, le laps de temps qui s'écoule avant l'apparition des premiers signes d'insuffisance surrénale étant très variable (vingt ans à quelques mois).

La survenue d'une maladie d'ADDISON chez un diabétique connu, et traité par un régime et une dose d'insuline stable depuis un certain temps, pose d'abord un problème de diagnostic. Des symptômes tels que perte de poids, asthénie, anorexie, nausées, vomissements sont d'interprétation délicate chez ce malade ; ils peuvent prêter à confusion avec des déséquilibres passagers dus à des écarts de régime, à des irrégularités de posologie de l'insuline, ou à une infection intercurrente par exemple. L'apparition d'une mélanodermie est d'emblée plus évocatrice, encore qu'elle puisse suggérer l'hypothèse d'un diabète bronzé.

Une fois l'association reconnue, la coexistence des deux maladies réalise une symptomatologie assez particulière. Le diabète en effet, est profondément modifié : il évolue dans le sens

d'une « amélioration », avec tolérance hydrocarbonée accrue et réduction des besoins en insuline. La glycosurie s'atténue, la glycémie à jeûn se situe au voisinage de la normale ; la tendance à l'acidose est nettement diminuée. Cependant la courbe d'hyperglycémie provoquée reste du type diabétique et les repas provoquent des flèches d'hyperglycémie comme avant l'installation de l'insuffisance surrénale. La glycémie sera donc d'une grande instabilité.

Le fait le plus remarquable est que la sensibilité à l'insuline est considérablement accrue, surtout en l'absence de tout traitement de l'hypocorticisme. Dans un cas d'ARNETT, la dose d'insuline nécessaire tomba de 80 à 20 unités ; dans un autre de BERNSTEIN de 56 à 4 unités ; dans celui de SIMPSON de 72 à 6 unités. La constance de ce fait est telle qu'il doit être considéré comme un symptôme important de l'association. Toute diminution appréciable des besoins en insuline chez un diabétique équilibré doit faire soupçonner une insuffisance surrénale.

Tout ceci nous explique que l'insulinothérapie soit ici d'un maniement particulièrement difficile. Les accidents hypoglycémiques peuvent se produire même avec de faibles doses ; ils constituent avec les poussées aiguës d'insuffisance surrénale, les deux plus grands dangers pour ces malades. D'autre part ainsi qu'y insiste SPRAGUE, l'emploi de cortisone diminue de nouveau la tolérance hydrocarbonée et aggrave le diabète de l'addisonien malgré l'augmentation des doses d'insuline. La thérapeutique de l'hypocorticisme doit classiquement se borner à l'administration de désoxycorticostérone et à l'ingestion de sel.

B. — *La maladie d'Addison a précédé le diabète.*

Huit cas seulement sur les 19 étudiés par GILBERT-DREYFUS, F. SIGUIER, M. ZARA et H. CHIMENÈS, se rapportent à ce groupe qui présente un intérêt tout particulier.

Il est, en effet, très surprenant à priori de voir un diabète sucré survenir chez un addisonien, dont on connaît la tendance à l'hypoglycémie. Une telle possibilité semble physiologiquement impensable ; et pourtant elle est cliniquement observée. Aussi GILBERT-DREYFUS et ses collaborateurs se demandent si l'insuffisance surrénale ne camouflait pas en réalité un diabète latent et si ce n'est pas l'administration d'hormones corticales qui a permis au diabète de s'extérioriser. A l'appui de cette hypothèse, l'auteur signale que dans 4 cas sur 8,

l'étude du métabolisme hydrocarboné pratiquée antérieurement à l'apparition du diabète, montrait quelques particularités inhabituelles chez un addisonien. En effet :

— la courbe d'hyperglycémie provoquée y était normale et non aplatie.

— la glycémie de départ était élevée.

— on notait une flèche hyperglycémique de type diabétique.

— les mêmes faits avaient déjà été notés par THORN et CLINTON dans l'observation suivante :

Jeune homme de 23 ans admis à l'hôpital en janvier 1939. Il avait été atteint quelques mois auparavant d'une mononucléose infectieuse et avait présenté à ce moment des symptômes rappelant ceux de l'insuffisance surrénale. En janvier 1939, le tableau d'ADDISON était typique, et un traitement par la désoxycorticostérone fut entrepris. Le malade fut suivi régulièrement pendant 3 ans et de nombreux examens biologiques furent pratiqués, en particulier des mesures de la glycémie et des tests d'hyperglycémie provoqués. En septembre 1942, soit 4 ans après le premier diagnostic de la maladie d'ADDISON, apparut le diabète qui se marqua par une perte de poids et de forces et une hyperglycémie à 2 gr. 12 puls 3 gr. pour millé. THORN et CLINTON insistent sur les constatations suivantes : les courbes d'hyperglycémie avant l'apparition du diabète n'étaient pas strictement superposables à celles enregistrées en général chez les addisoniens. En effet, bien qu'entre 1938 et 1942, il se soit produit des épisodes d'hypoglycémie après jeûne prolongé ou au cours d'infections, ou après des exercices fatiguants, en 1939, la glycémie à jeûn était normale. Surtout les tests d'hyperglycémie provoquée montraient que l'élévation du glucose était plus lente à revenir à la normale que chez les sujets bien portants et les addisoniens. Il n'y avait pas d'hypoglycémie réactionnelle après injection intraveineuse de glucose. Ces anomalies s'étaient précisées entre 1939 et 1940. L'apparition du diabète n'avait fait que coïncider avec une nouvelle augmentation de ces caractéristiques. Une fois le diabète installé, la sensibilité à l'insuline était extrême. Alors que ce sujet avait une glycémie à jeûn de 3 gr. et qu'il recevait 140 gr. de glucides dans son régime, il fit un coma hypoglycémique avec 15 unités d'insuline. De plus, l'administration d'une dose unique de 33 mg. de cortisone fut suivie d'une diminution importante de la tolérance hydrocarbonée.

— En tout cas, que le diabète soit vraiment secondaire à la maladie d'ADDISON, ou qu'il lui préexiste à l'état latent, son atténuation est de règle. Toutefois la sensibilité à l'insuline est ici moins accrue que dans le premier groupe de cas, du fait que ces malades ont pour la plupart été soumis à un traitement prolongé par les hormones corticales.

Pour nous résumer, nous retiendrons surtout de cette étude clinique les profondes modifications du diabète, avec amélioration de la tolérance aux hydrates de carbone, mais aussi grosse instabilité de la glycémie et hypersensibilité à l'insuline. Les accidents hypoglycémiques sont d'autant plus à redouter chez ces malades que l'insuffisance surrénale les fragilise singulièrement vis à vis de toutes les agressions qu'elles soient traumatiques, microbiennes ou endogènes.

2° — METABOLISME HYDROCARBONE DANS L'ASSOCIATION DIABETE MALADIE D'ADDISON.

L'amélioration clinique des symptômes diabétiques s'explique clairement lorsqu'on rappelle l'action diabétogène des hormones surrénales.

Au cours du syndrome de Cushing et de certaines tumeurs surrénales, il existe une hyperglycémie et une glycosurie qui d'ailleurs ne sont guère sensibles aux injections d'insuline. On a observé en clinique des diabètes transitoires créés par des traitements cortisoniques prolongés. Administrée à un diabétique, la cortisone augmente l'intensité du diabète et les besoins en insuline (SPRAGUE).

A l'inverse, chez les addisoniens, l'insuffisance sécrétoire du cortex surrénal est responsable du taux plutôt bas de la glycémie, et de son effondrement sous l'effet du jeûne ; la courbe de tolérance au glucose per os est aplatie ; lorsque le glucose est introduit par voie veineuse, on observe une ascension faible et rapide de la courbe, suivie d'une réaction hypoglycémique marquée. La sensibilité à l'insuline est extrême et des doses faibles peuvent entraîner des accidents hypoglycémiques graves.

Parmi les hormones secrétées par la cortico-surrénale, le groupe des minéralo-corticoïdes n'intervient pas, classiquement, dans la glycorégulation. Toutefois les hormones hydrominérales jouent probablement un rôle important dans l'absorption intestinale des glucides. C'est surtout le groupe des hormones oxygénées en C11 ou glucocorticoïdes (cortisone) qui détient l'action hyperglycémiant du cortex surrénal, et ceci par deux rôles essentiels. Comme l'hormone diabétogène hypophysaire, les glucocorticoïdes ont une action inhibitrice sur l'hexokinase, enzyme qui permet la transformation du glu-

cose inerte en glucose-6-phosphate utilisable par l'organisme, alors que l'insuline favorise cette réaction (CORI). Cet obstacle à l'action de l'hexokinase stigmatise le diabète stéroïde : l'utilisation périphérique du glucose se faisant mal, le glucose non assimilable envahit la circulation : d'où l'hyperglycémie et la glycosurie. Deuxième action importante : les glucocorticoïdes interviennent pour une grande part dans la recharge du foie en glycogène, en favorisant la glyconéogénèse à partir des protides.

Ce rappel physiologique démontre bien l'antagonisme entre insuline et cortisone. La coexistence d'un diabète et d'une maladie d'ADDISON constitue une association paradoxale, réunissant deux affections qui interviennent de façon opposée sur le métabolisme des hydrates de carbone. La conséquence est une amélioration de la tolérance hydrocarbonée, rééditant sur le plan clinique, les résultats expérimentaux de LONG et LUKENS. Ces auteurs, ont en effet montré que chez le chat, le diabète obtenu dans un premier temps par la pancréatectomie est considérablement atténué par la surrénalectomie ; il est rétabli par l'injection de 11-oxy-stéroïdes. L'effet de compensation s'exerce aux deux pôles de l'organisme diabétique : foie et tissus périphériques. Au niveau du foie, l'augmentation de la glycogénolyse diabétique est compensée par une diminution de la formation de glycogène sous l'influence de la carence en glucocorticoïdes. Au niveau du muscle, l'incapacité d'utilisation du sucre qui caractérise le diabète, est atténuée par une activité plus grande de l'hexokinase, du fait de la maladie d'ADDISON. (AZERAD).

Ces notions ont été utilisées par certains auteurs américains dans le traitement du diabète sucré humain, puisqu'ils ont fait pratiquer la surrénalectomie bilatérale chez sept sujets présentant un diabète grave, comme le rapporte M. ZARA. Mais les graves conséquences de la suppression du cortex surrénal font que, comme la thyroïdectomie systématique, cette méthode ne semble pas être vouée au succès.

3° — PATHOGENIE.

Peut-on entrevoir le déterminisme de cette association si particulière ? Il faut reconnaître qu'elle ne présente aucun caractère d'entité morbide univoque. La filiation des deux affections est difficile à établir et il semble bien qu'on soit le plus souvent en présence d'une coïncidence fortuite. Cependant certaines données étiologiques ont été proposées.

Dans quelques cas, la maladie d'ADDISON survenant au cours d'un diabète, établi depuis de nombreuses années, relève d'une tuberculose surrénale et peut à ce titre être considérée comme une conséquence directe de l'état diabétique, dont on connaît la fréquence des complications bacillaires. Le fait a parfois été vérifié à l'autopsie.

Une autre possibilité est représentée par l'apparition d'une insuffisance surrénale au cours de l'hémochromatose. Anatomiquement dans le diabète bronzé, la surrénale peut, en effet, être touchée par la surcharge ferrique au même titre que le pancréas, l'hypophyse ou le testicule. Des exemples de telles lésions se retrouvent dans la littérature ; ils sont signalés en particulier dans l'observation de LABBÉ, BOULIN et ULLMANN. Mais selon SIMPSON, la fréquence des cas de cet ordre ne serait pas élevée.

Ces deux éventualités ne représentent en définitive qu'un nombre limité de cas. Chez tous les autres malades et en particulier chez ceux où la maladie d'ADDISON a précédé le diabète, l'étiologie est plus obscure. Se basant sur les lésions d'atrophie et de sclérose surrénalo-pancréatique que révèle l'autopsie, L. SIMPSON a émis une hypothèse. Il faut tout d'abord remarquer qu'on ne peut envisager ici une origine hypophysaire commune, car les lésions d'atrophie et de sclérose sont très différentes des hypophasies observées au cours de la maladie de SIMMONDS, ou expérimentalement après hypophysectomie. Elles se rapprocheraient plutôt selon l'auteur, de certaines nécroses et fibroses observées au niveau du foie à la suite d'aggressions sévères. C'est pourquoi une étiologie infectieuse commune aux altérations surrénales et pancréatiques est la plus vraisemblable pour SIMPSON. Le fait qu'en clinique les manifestations de l'atteinte surrénale et pancréatique ne soient pas toujours simultanées, ne va pas forcément à l'encontre de cette opinion, car la lésion peut se développer de façon progressive et ne donner lieu à une traduction clinique que lorsque une partie suffisante du parenchyme glandulaire a été détruite. Quant à la nature de l'affection causale, elle apparaît à SIMPSON devoir être d'origine virale le plus souvent. L'auteur rappelle l'affinité des oreillons pour le pancréas et le testicule, et pense que les virus des maladies contagieuses peuvent être suspectés.

Aucune preuve évidente n'appuie cependant cette conception que rien n'est venu confirmer.

— Pour terminer, on ne saurait assez souligner que malgré l'amélioration clinique apparente du diabète, le pronostic de cette association est en réalité des plus sombres. La grande instabilité des glycémies et l'hypersensibilité marquée à l'insuline font que « les accidents hypoglycémiques sont si faciles à produire et si difficiles à rattraper ». Il faut être très prudent dans le maniement de l'insuline.

— D'autre part l'insuffisance surrénale peut être corrigée par les injections de désoxycorticostérone et la prise orale de sel, mais on ne peut recourir à la cortisone qui aggrave à son tour le diabète. L'état de ces malades est donc très instable et pose des problèmes thérapeutiques ardues. Malgré le traitement d'ailleurs, ces sujets évoluent progressivement vers la cachexie. La mort ne tarde pas à survenir, non par coma diabétique, mais par suite d'une crise hypoglycémique ou d'une poussée aigüe d'insuffisance surrénale.

Chapitre 111

DIABETE ET INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE

L'action diabétogène des extraits hypophysaires totaux est maintenant parfaitement démontrée depuis les travaux initiaux de HOUSSAY, YOUNG et EVANS, confirmés par de nombreux autres physiologistes, en particulier à Montpellier par HÉDON et LOUBATIÈRES. Schématiquement l'on peut réduire à trois les hormones hypophysaires qui exercent une action plus ou moins directe sur le métabolisme des hydrates de carbone. Au premier chef, l'hormone de croissance ou hormone diabétogène elle-même (LI et EVANS), et qui a un rôle fondamental dans le diabète hypophysaire proprement dit. Plus accessoirement, l'A.C.T.H. et la thyroestimuline dont l'action est indirecte par l'intermédiaire de la corticosurrénale et du corps thyroïde.

L'action diabétogène de ces hormones se retrouve en clinique dans leurs syndromes respectifs d'hypersécrétion : acromégalie où la fréquence de l'état diabétique est grande (10 à 40 % des cas selon les auteurs) ; maladie de CUSHING par adénome basophile, s'accompagnant parfois d'un véritable diabète stéroïde ; hyperthyroïdie d'origine hypophysaire où les troubles paradiabétiques sont habituels.

Beaucoup plus exceptionnelle est l'éventualité d'une insuffisance hypophysaire survenant chez un diabétique ; on n'en retrouve que des cas rarissimes dans la littérature. De plus, si l'on excepte le myxoedème hypophysaire dont nous avons déjà parlé dans un chapitre précédent, on n'observe généralement pas d'hypopituitarismes dissociés. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'exemple de carence sélective en A.C.T.H. survenue chez un diabétique ; on peut prévoir cependant qu'un tel cas différerait peu de l'association diabète-maladie d'ADDISON. En ce qui concerne la carence isolée d'hormone somatotrope, nous en rapporterons un cas très particulier publié par P.-A. BASTENIE en 1946. Le plus souvent

l'insuffisance hypophysaire est globale et porte sur les diverses sécrétions du lobe antérieur, réalisant le panhypopituitarisme décrit par SIMMONDS puis par SHEEHAN. Dans les rares observations qui en ont été rapportées chez des diabétiques, les auteurs sont néanmoins unanimes à noter l'amélioration du diabète (LYALL A. et INNES J.-A. 1935 ; J. VANDEN BROECK et J. FERIN 1947 ; S. L. ISRAEL et A. S. CONSTON 1951 ; R. I. ALEXANDER 1953 ; H. S. MATHISEN 1954 ; MARTIN et POND 1954 ; M. E. LEVIN 1954 ; P. BOULET, H. SERRE et J. MIROUZE 1954. Le déficit ante-hypophysaire apporte une correction aux perturbations du métabolisme glucidique.

1° OBSERVATIONS.

Observation n° 1 : (STORM MATHISEN).

Femme âgée de 30 ans chez qui on ne relève aucun antécédent familial particulier. A 14 ans, après une scarlatine, apparut une alopécie et au même moment fut découvert un diabète. A 17 ans la malade entre à l'Hôpital Universitaire d'Oslo en état de coma diabétique ; ses besoins en insuline étaient alors de 80 unités pour un régime contenant 150 gr. d'hydrates de carbone. Dans les années suivantes, elle fut hospitalisée plusieurs fois toujours pour coma diabétique. On relève qu'en 1943 ses besoins en insuline étaient de 115 unités pour un régime contenant 125 gr. de glucides. En 1945 la malade devient enceinte : les besoins en insuline diminuent alors lentement au cours de la grossesse. L'accouchement fut compliqué d'infection et d'hémorragie, et à partir de ce moment, les besoins en insuline décrivirent fortement jusqu'aux environs de 35 unités. La montée laiteuse ne se fit pas. L'enfant toutefois se développa normalement. Les règles deviennent irrégulières et rares, coupées de longues périodes d'aménorrhée ; aucune grossesse n'est survenue depuis.

Au cours des années suivantes, la malade eut des accidents hypoglycémiques répétés et la dose journalière d'insuline dut être réduite progressivement jusqu'à 8 unités.

En Octobre 1951, cette femme est à nouveau admise à l'hôpital pour des ménorragies durant depuis plusieurs mois. L'examen pratiqué à ce moment montre les faits suivants :

Examen physique : Perte complète des cheveux et des poils axillaires et pubiens. Chute des sourcils. La peau, spécialement au niveau de la face, est sèche et atrophique. Voix rauque. Constipation opiniâtre. Il y a une cataracte diabétique de l'œil droit, alors qu'une cataracte de l'œil gauche a été opérée en 1946. Dans le service de gynécologie, on trouva que le vagin était d'aspect sénile et que l'utérus était un peu atrophie.

Système cardiovasculaire : Cœur et aorte d'aspect radiologique normal. Pas d'anomalies électrocardiographiques. TA : 9 — 7.

Radiographie : Selle turcique de dimensions légèrement diminuées mais de forme normale.

Système nerveux : Petits signes de polynévrite diabétique. EEG normal.

Examens de laboratoire :

Hémogramme : légère anémie à 3.740.000 GR.

B.W. négatif.

Cholestérol : 2 gr. 62

M.B. — 47 %.

Test de Robinson, Power et Kepler positif : l'intoxication hydrique se produit après ingestion de 20 ml. par Kg de poids corporel.

17 céstéroïdes : 0,8 mg. par 24 heures.

Tests d'hypoglycémie provoquée : ils montrent une grande sensibilité à l'insuline. 8 unités d'insuline intra-musculaire provoquent une chute de la glycémie de 0,420 à 0,147 % en 3 heures. 0,1 unité d'insuline intra-veineuse par kg. de poids corporel fait tomber la glycémie de 0,370 à 0,170 % en 1 heure. Mais sans aucun traitement insulinique la cétonurie apparaît et le sucre sanguin s'élève jusqu'à 0,600 %.

En conclusion, syndrome de SHEEHAN typique, d'évolution lente, dont l'originalité réside surtout dans son apparition chez une diabétique. On assiste à une atténuation manifeste du diabète, caractérisée par une diminution considérable des besoins en insuline. Notons cependant que malgré la grande hypersensibilité à l'insuline, de petites doses de cette hormone restent nécessaires pour éviter la cétonurie.

Observation n° 2 : (P. BOULET, H. SERRE, J. MIROUZE).

Madame T..., née en 1887. 4 enfants en bonne santé.

1° — Période d'hyperantehypophysie :

Cette première période s'étale sur une durée de 20 ans environ (1922-1945) : elle commence 2 ans après la 4^{me} grossesse (35 ans) et est exacerbée par la ménopause.

— L'obésité est le premier syndrome à apparaître (35 ans). Après le 4^{me} accouchement, la malade augmente régulièrement de poids chaque année jusqu'à atteindre un maximum de 100 kg. (pour une taille de 1 m. 58) vers l'âge de 40 ans. L'obésité est nettement facio-tronculaire ; sur le tronc elle intéresse davantage la partie supérieure du thorax que le bassin ; elle revêt donc une allure androïde. Elle respecte enfin les membres.

— L'hypertrichose se développe vers 38-40 ans ; elle prend un type franchement masculin ; elle se localise à la face (barbe-moustache) et oblige la malade à se raser régulièrement une fois par semaine.

— La Tension Artérielle se situe à cette époque aux environs de 19-20 comme maxima, avec de temps à autre quelques poussées tensionnelles à 24-25.

— L'érythrose faciale, l'acné, la présence de vergetures abdominales (non violacées et donc banales du fait des grossesses multiples) sont notées dès ce moment.

— La ménopause se situe à l'âge de 48 ans (1935). Jusque là les règles sont demeurées très régulières ; le fait nouveau le plus saillant à ce moment est le développement du diabète.

— Le diabète s'installe assez brutalement et entraîne une symptomatologie fonctionnelle riche ; la polyurie est abondante et se chiffre régulièrement à 4 litres par jour ; la glycosurie est aux environs de 50-60 gr. par litre ; le maximum noté est de 95 gr. par litre avec 4 l. 700 soit 420 gr. par jour. Le diabète malgré son intensité n'a jamais été acidocétosique ; il est très partiellement réduit par le régime et n'est pas soumis à l'insulinothérapie.

Aucune douleur osseuse ou articulaire n'est constatée.

— Il n'est pas réalisé à cette époque d'exploration particulière. Le tableau clinique décrit est cependant tout à fait caractéristique d'un hypercorticisme fonctionnel : la ménopause à 48 ans, sans phase d'aménorrhée antérieure, plaide en faveur d'une origine hypophysaire et non directement surrénale de l'hypercorticisme.

2° — Episode d'insuffisance hypophysaire.

Dès 1946, (49 ans) toutes les manifestations précédemment signalées, ou se stabilisent ou régressent.

— Le poids se situe aux environs de 80 kg. dès 1946 et s'y maintient jusqu'en 1951. En décembre 1951, lors d'une première hospitalisation, le poids est encore de 82 kg. Mais l'amaigrissement reprend en 1952 et en Mars 1953, à la 2me hospitalisation, il est de 55-58 kg.

— L'hypertrichose reste d'abord stationnaire, mais entre les 2 hospitalisations de 1951 et de 1953, on constate une dépilation axillaire et une chute des poils pubiens ; enfin le développement de la pilosité faciale tend à s'atténuer puisque la malade n'éprouve le besoin de se raser que de loin en loin.

— La tension artérielle en 1951 est de 18-9 ; en 1953 elle est de 12-7 en mars ; puis de 10-6 et 9-5 en avril.

— Le diabète subit également une transformation complète : après quelques mois de pleine évolution, à partir de 1946, il s'atténue dans des proportions considérables : la malade devient d'abord hyporexique, puis anorexique en 1952 ; elle n'éprouve aucune sensation de soif et se force même pour boire ; la glycosurie n'est plus que de quelques grammes par litre à toutes les vérifications faites. En 1951, la glycosurie oscille de 4 à 12 gr. par litre ; la diurèse est voisine de 1 litre par jour ; la glycémie oscille de 1 gr. 20 à 2 gr. 40. Aucune acidocétose n'est constatée. En mars-avril 1953, la glycosurie est absente, toutes les glycémies sont inférieures à 1 gr. : 0 gr. 84 ; 0 gr. 76 ; 0 gr. 80, etc..

En dépit de la régression de l'état diabétique, 3 complications dégénératives sont apparues de 1946 à 1952 :

— une rétinopathie diabétique avec exsudats, hémorragies punctiformes de type diabétique ;

— une neuropathie diabétique prenant la forme d'un syndrome de sclérose combinée médullaire avec areflexie tendineuse, signe de Babinsky bilatéral, quelques troubles sphinctériens, et paraparesie discrète ;

— une albuminurie modérée oscillant autour de 1 gr. par litre en 1951 ; aucun signe majeur d'insuffisance rénale n'est constaté. L'azotémie est de 0,20. Il n'existe pas de signes de néphrose. En 1953, l'albuminurie est inférieure à 1 gr. L'azotémie à la 2^{me} hospitalisation est de 0,87, mais en 10 jours elle se normalise. Seul, le test à l'hyposulfite montre une diminution de la filtration glomérulaire et de l'indice de concentration.

— De plus, on note des troubles digestifs apparus depuis 1947 ; ils consistent en vomissements fréquents et poussées diarrhéiques avec 7 à 8 selles par jour. Des explorations radiologiques ont été effectuées mais sans résultat. La diarrhée ne semble avoir été sensible qu'à un traitement par D O C A réalisé quelques semaines avant la mort de la malade.

— Les investigations endocriniennes systématiquement réalisées démontrent un déficit polyglandulaire :

— **exploration hypophyso-thyroïdienne** : hypertension asthénie, bradycardie, anémie ; MB — 2 % et — 24 % ; marquage à l'iode radioactif : période biologique de 3 jours et fixation thyroïdienne effondrée.

— **exploration hypophyso-gonadique** : peu explicite en raison de l'âge de la malade : phénol-stéroïdes et glycuronidates butylo-solubles diminués.

— **exploration hypophyso-corticale** : 17 céstostéroïdes et 11 oxystéroïdes diminués. Epreuve de Thorn : 240, 226, et 214 cosinophiles. Bilan hydro-ionique peu modifié. Anémie franche : 2.800.000 en 1953.

— **exploration hypophysaire somatotrope** : effondrement du taux de phosphore entre 1951 et 1953.

— la Radiographie du crâne montre une selle turcique de petites dimensions. Vers le 27 avril 1953, la malade entre très progressivement dans le coma. Malgré le sérum glucosé, la DOCA, la cortisone, les divers apports hydro-ioniques, la malade meurt le 4^{me} jour du coma. Aucune vérification nécropsique n'a été possible.

— Ainsi chez cette malade évoluent successivement un syndrome hyperfonctionnel à expression surtout corticale et dans un second temps un syndrome d'épuisement antehypophysaire.

L'hypopituitarisme apparu secondairement s'est installé lentement en 7 ou 8 ans ; lorsqu'il devient global, il brûle les étapes et même à la mort en quelques semaines. L'insuffisance hypophysaire porte, comme on peut s'en rendre compte, sur toutes les stimulines et entraîne : un syndrome d'ADDISON blanc très complet, une hypothyroïse franche et enfin une chute très régulière du phosphore sérique par déficit en hormone somatotrope.

La régression du diabète et sa transformation en hypoglycémie chronique constitue le fait le plus curieux de cette observation. L'hypocorticisme chronique ne saurait à lui seul l'expliquer ; il en est de même pour l'hypothyroïse. Ici, l'hypoglycémie paraît être le fait de la résultante d'un ensemble de facteurs hypoglycémisants hypophysaires parmi lesquels comptent certainement la suppression de l'ACTH, de la thyroïdostimuline et aussi de l'hormone de croissance.

Observation n° 3 : (Clinique Médicale A).

Monsieur V..., 64 ans.

Chez ce malade, l'histoire remonte à juin 1954 où apparaît une asthénie intense avec anorexie, pâleur, douleurs articulaires. On note une dépilation complète des membres inférieurs, des aisselles et du pubis, une chute de la queue des sourcils ; la peau est sèche ; le sujet accuse une frilosité excessive, une perte de la libido, une somnolence prononcée.

En septembre 1954 : 1er séjour hospitalier durant lequel on procède aux investigations qui mettent en évidence un panhypopituitarisme.

- cholestérolémie : 1 gr. 75
- azotémie : 0 gr. 45
- calcémie : 101 mg. par litre
- phosphorémie : 45 mg. par litre
- natrémie : 2,88 mg. par litre
- lipidémie : 9,60 gr.
- glycémie : 1,01 gr.
- M.B. diminué de — 17 %.
- La fixation d'iode 131 met en évidence une hypofixation très nette.
 - 6me heure : 9 % de la dose ingérée.
 - 24me heure : 8,5 % de la dose ingérée.
 - 48me heure : 2,5 % de la dose ingérée.
 - 72me heure : 0 % de la dose ingérée.
- Urines : glucose, acétone, albumine : néant.
 - 17 céstostéroïdes : 3 mg. par 24 heures.
 - 11 oxydtéroïdes : 1,2 mg. par 24 heures.
- Test de Thorn : avant A.C.T.H. : 176 cosinophiles.
 - 4 heures après : 152 cosinophiles.
 - 24 heures après : 120 cosinophiles.
- Test d'hypoglycémie provoquée :
 - Avant insuline : glycémie 1,05
 - 30' après : 1,09
 - 1 heure après : 1,09
 - 2 heures après : 0,95
 - 3 heures après : 0,85

Le malade reçoit un traitement par cortisone et extraits thyroïdiens. Il est revu en Mars 1955. Le traitement a nettement amélioré les symptômes. L'asthénie a disparu. La repousse des cheveux et des poils est amorcée. Les téguments sont recolorés.

— En septembre 1955 : à l'occasion d'un nouveau séjour dans le service, on découvre un diabète sucré ainsi chiffré :

glycémie : 2 gr. 68
glycosurie : 75 gr. par litre
pas d'acétonurie.

Test de tolérance au glucose par ingestion de 72 gr. de glucose :

avant ingestion, glycémie : 2 gr. 20
1/2 heure après : 2 gr. 40
1 heure après : 2 gr. 78
2 heures après : 3 gr. 84
3 heures après : 3 gr. 95
4 heures après : 3 gr. 64

La lipidémie est de 14 gr. 20. Cholestérolémie 3 gr. 20.

A la découverte de ce diabète, on institue un traitement insulinique qui nécessite au début 20 unités d'I.O. plus 20 unités d'I.P.Z. En même temps on maintient le traitement d'entretien par hydrocortisone (20 mg. par jour) et extraits thyroïdiens (10 cg.). Un bilan diabétique pratiqué quotidiennement, incite à réduire progressivement les doses d'insuline. A la date du 27 octobre, le malade ne reçoit que 6 unités d'insuline cristallisée novo plus 6 unités d'insuline amorphe novo, avec lesquelles on ne retrouve pas de glycosurie, la glycémie restant à 1 gr. 30.

— Le malade est régulièrement suivi. Un nouveau bilan du mois d'avril 1956 donne les chiffres suivants :

— glycémie : 1 gr. 16
— cholestérolémie : 2 gr. 25
— azotémie : 0,30
— urines : glucose : néant.
17 céstostéroïdes : 2,88 mg. par 24 heures.
11 oxystéroïdes : 1,44 mg. par 24 heures.
— M.B. : — 2 %
— marquage à l'iode :
6me heure : 20 % de la dose ingérée.
24me heure : 37 % de la dose ingérée.
48me heure : 37 % de la dose ingérée.
72me heure : 30 % de la dose ingérée.

Le test d'hyperglycémie provoquée montre cependant la persistance d'un état paradiabétique. En effet :

Glycémie avant ingestion : 1 gr. 36
1/2 heure après : 1 gr. 99
1 heure après : 2 gr. 15
1 heure 1/2 après : 2 gr. 63
2 heures après : 2 gr. 95
2 heures 1/2 après : 2 gr. 83
3 heures après : 2 gr. 60

Après perfusion intraveineuse d'A.C.T.H.

Glycémie avant perfusion : 1 gr. 05

4 heures après : 1 gr. 21

8 heures après : 1 gr. 59

24 heures après : 1 gr. 15

Le malade est revu le 2 juin 1956. Il présente une nouvelle baisse de l'état général avec asthénie, hypotension. On augmente alors les doses d'hydrocortisone et d'extraits thyroïdiens qui étaient fixées à 15 mg. et 4 cg. Le malade ne reçoit pas d'insuline.

Mais un nouveau contrôle de la glycémie 3 semaines après montre une augmentation à 1 gr. 75.

— En conclusion, il s'agit ici d'une observation très différente de la précédente. Ce malade a présenté d'abord un panhypopituitarisme traité par hydrocortisone et extraits thyroïdiens. Puis voilà que se surajoute un diabète dont l'éclosion semble favorisée par la thérapeutique endocrinienne. La réduction de cette thérapeutique fait réapparaître les divers troubles endocriniens ; son augmentation relève la glycémie.

Le diabète ne préexistant pas à l'insuffisance hypophysaire, l'effet de compensation de cette dernière n'apparaît pas aussi clairement que dans le cas de MATHISEN. Mais il est remarquable de voir que chez ce malade les défaillances hormonales diverses et le diabète n'additionnent pas leurs actions néfastes, mais au contraire ont un effet d'atténuation réciproque. L'hypothyroïdie et l'hypocorticisme tendent à baisser la glycémie et réduisent les besoins en insuline. Le malade est le bénéficiaire de ces antagonismes métaboliques qu'il tolère en définitive assez bien, le symptôme dominant étant chez lui l'asthénie.

2° INTERPRETATION PHYSIOPATHOLOGIQUE.

Ces observations ne font que reproduire sur le plan clinique les résultats expérimentaux de l'hypophysectomie obtenus par HOUSSAY chez l'animal diabétique. Cet auteur a montré, en effet, que le diabète provoqué dans un premier temps par pancréatectomie, est atténué par l'ablation du lobe antérieur de l'hypophyse. L'action de l'hypophysectomie s'exerce non seu-

lement sur le trouble de la glycogénèse, mais encore sur la cétogénèse et sur le trouble du catabolisme protidique. L'hyperglycémie, la glycosurie, l'acidose et l'azoturie exagérée disparaissent ou du moins diminuent. Chez l'animal normal, l'hypophysectomie provoque une hypoglycémie de jeûne et une hypersensibilité à l'insuline et à l'effort, bien que la glycémie de base et le glycogène hépatique demeurent normaux. Ces effets disparaissent si l'on injecte ensuite des extraits hypophysaires.

Poursuivant ses expériences, HOUSSAY a pu déclencher par injection d'extraits hypophysaires totaux chez le chien bien nourri, un diabète sucré transitoire. Après pancréatectomie partielle, l'effet hyperglycémiant peut persister après l'arrêt des injections. Plus tard, YOUNG a complété les recherches de HOUSSAY et est arrivé à créer chez le chien et le chat, un diabète persistant irréversible, en prolongeant pendant 3 semaines les injections d'extrait hypophysaire et en augmentant régulièrement les doses de manière à ce que l'hyperglycémie ne revienne jamais à la normale.

Ces travaux démontrent clairement la réalité de l'action hyperglycémiant de l'antehypophyse. Mais il convient de préciser le rôle joué par les diverses hormones, parmi la multiplicité des sécrétions du lobe antérieur, et d'étudier leur mécanisme d'action. 3 hormones essentielles sont à envisager, mais à des titres différents :

D'une part, l'A.C.T.H. et la thyréostimuline dont l'action est indirecte par l'intermédiaire des glandes corticosurrénales et thyroïde. Nous sommes donc ramenés au glucocorticoïdes et à la thyroxine dont l'action sur le métabolisme hydrocarboné a été étudiée aux chapitres précédents.

D'autre part, l'hormone somatotrope qui semble être l'hormone diabétique hypophysaire proprement dite. Son action peut être schématisée de la façon suivante. Dans un premier temps qui correspond au diabète hypophysaire de HOUSSAY, elle intervient en inhibant l'activité de l'hexokinase de CORI ; elle empêche ainsi la phosphorylation du glucose et s'oppose à l'utilisation périphérique du sucre. Elle favorise en outre la néoglycogénèse. Puis dans un deuxième temps qui correspond au diabète métahypophysaire de YOUNG l'hormone de croissance provoque des lésions pancréatiques nettes et irréversibles, portant sur les cellules bêta. Le diabète est alors mixte, hypo-

physo-pancréatique. Avec LUKENS et LOUBATIÈRES on admet généralement que l'hyperglycémie prolongée est la cause d'un épuisement des cellules bêta. (Pour LOUBATIÈRES, ces lésions pancréatiques seraient dues en réalité non pas à l'hyperglycémie elle-même, mais à l'hyperalloxanémie qui l'accompagne). Pour d'autres auteurs, l'hormone diabétogène hypophysaire agirait plutôt par stimulation des cellules alpha du pancréas, provoquant ainsi une hypersécrétion du facteur hyperglycémiant H.G. ou glucagon.

— Les 3 observations que nous avons rapporté concernent des panhypopituitarismes où l'amélioration du diabète est la conséquence à la fois d'un hypocorticisme et d'une hypothyroïdie auxquels vient encore s'ajouter une carence d'hormone somatotrope. Il est plus difficile d'apprécier le rôle respectif de chacune des carences endocriniennes ; la privation d'A.C. T.H. semble intervenir avec plus de poids que l'hypothyroéostimulie, et joue sans doute un rôle prédominant. Mais une place importante revient aussi au déficit d'hormone somatotrope ; un cas très particulier publié par P.-A. BASTENIE l'illustre bien (*Acta clinica Belgica* : 1946). Il s'agit d'un diabète acromégalique guéri par un accident vasculaire survenu dans l'adénome hypophysaire :

« Le diabète était important et s'était manifesté en 1942, 2 ans après l'apparition du syndrome acromégalique. En Mars 1944, quelques mois après l'application d'un traitement radiothérapique, survient un accident dramatique avec violente céphalée rétro-orbitaire, prostration et signes oculaires. Quelques semaines plus tard, alors que l'état général s'est amélioré et que les symptômes oculaires se sont en grande partie amendés, on s'aperçoit que le diabète a complètement disparu et que les signes réversibles de l'acromégalie sont en voie de régression. L'auteur attribue l'accident soit à une hémorragie soit à un infarctus avec œdème intense ayant détruit la totalité de la structure adénomateuse de l'hypophyse. D'autre part, l'absence ultérieure de troubles d'insuffisance hypophysaire, et le retour à la normale du M.B. abaissé à la période la plus grave de la maladie, indiquent clairement que le tissu hypophysaire sain a été épargné. En fait tout s'est passé comme si la patiente avait bénéficié d'une ablation réussie de son adénome césinophile. Dans ce cas particulier on est en droit de penser que le diabète n'était encore que purement hypo-

physaire et que l'hyperglycémie n'avait pas encore déterminé de lésions pancréatiques permanentes, car depuis la destruction de l'adénome, qui a réalisé un véritable traitement étiologique, la glycorégulation est toujours apparue comme absolument normale ».

CONCLUSIONS

L'amélioration spontanée d'un diabète sucré de long cours doit toujours évoquer l'idée d'une affection surajoutée, dont elle constitue parfois un des premiers signes.

1° — Les atteintes rénales, si fréquentes au cours du diabète, sont souvent à l'origine d'une diminution de la glycosurie par réduction de la filtration glomérulaire du glucose. Mais ce n'est là qu'une amélioration apparente, comme en témoigne la persistance ou l'aggravation de l'hyperglycémie. Le barrage rénal pour le sucre est au contraire une lésion de mauvais pronostic.

2° — La normalisation de la glycémie s'observe au cours de certaines altérations hépatiques sévères, épuisant la charge glycogénique du foie. La gravité des lésions fait que ces « guérisons » sont encore illusoires.

3° — L'affaiblissement des « vagues hyperglycémiantes » de l'organisme, tel qu'on l'observe dans les tableaux cliniques de myxœdème, de maladie d'ADDISON et d'hypopituitarisme, tend à ramener l'équilibre dans le métabolisme des glucides. Il y a là une amélioration véritable de la tolérance hydrocarbonée, avec réduction des besoins en insuline et retour de la glycémie à des chiffres normaux. Mais, d'un autre côté, les inconvénients et parfois les risques sérieux liés à la carence hormonale, apportent une note moins optimiste. La correction thérapeutique du déficit endocrinien aggrave à son tour le diabète, et le malade se trouve en définitive dans un état assez instable.

Nous avons là un exemple des difficultés qui surgissent quand on passe du plan théorique au plan pratique du clinicien. Certes, les nouvelles recherches endocrinologiques, en montrant la place importante qui revient aux diabètes endocriniens, conduisent à reprendre sous un angle différent la

thérapeutique curative et non substitutive du diabète. Des traitements chirurgicaux ou radiothérapiques, des freinateurs hypophysaires puissants, quelque agent chimique cortico-inhibiteur encore à découvrir, seront peut-être, dans l'avenir, couramment utilisés. Mais le démembrement du diabète sucré demeure bien délicat en l'état actuel des connaissances ; nous n'en sommes encore qu'à l'ère expérimentale et au domaine des hypothèses.

BIBLIOGRAPHIE

I : INSUFFISANCE RENALE ET DIABETE

- 1 — ACHARD et CASTAIGNE : L'épreuve de la glycosurie alimentaire et ses causes d'erreur.
Arch. Génér. de Médecine. Janvier 1898, vol. 1, p. 27.
- 2 — ACHARD Ch. et E. WEILL : Imperméabilité rénale et hyperglycémie dans le diabète. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 21 janv. 1898, p. 29-36.
- 3 — AMBARD : Physiologie normale et pathologique des reins. 3me édition. Masson. Paris 1931.
- 4 — AZERAD E. : Manifestations cliniques de la glomérulo-hyalinose intercapillaire dans le diabète sucré. E.M.C. tome 6, fiche rose 10.513 (1951).
- 5 — AZERAD E., NATAF, AKSEVEN J. et ALAGILLE : Glomérulo-hyalinose des diabétiques. Etude clinique. Presse Médicale, tome 59. N° 79, 12 déc. 1951, pp. 1.654, à 1.659.
- 6 — BACHMANN S.-E. : Le rein des diabétiques. Thèse Paris 1936, N° 512.
- 7 — BANTING et BEST : Pancreatic extracts. J. of. Lab. and Clin. Méd., 7,464 (1924).
- 8 — BEST et SCOTT : Insulin in tissues others than pancreas. J. Am. Méd. Ass. 81,382 (1923).
- 9 — BIERRY, RATHERY et BORDET : Les variations des taux du sucre libre et du sucre protidique dans le plasma au cours des néphrites chroniques : Paris Médical, pp. 41-42, 136 (1921).
- 10 — BIERRY, RATHERY et BORDET : Azotémie et hyperprotéidoglycémie expérimentales. C.R. As. Sc., 174, 970 (1922).

- 11 — BOULET P., et MIROUZE J. : « Le crâne diabétique ». Semaine des Hôpitaux de Paris ; n° 38 — 10 juin 1954 pages 2.426-2.427.
- 12 — BOULIN B., VIOLLE P., CANIVET J. : Les complications dégénératives du diabète sucré. Leur rôle prépondérant dans la mortalité diabétique. Le concours Méd., 1er février 1952.
- 13 — CAMBIER P. : Application de la théorie de Rehberg à l'étude clinique des affections rénales et du diabète. Annales de Médecine, tome 35, n° 4, avril 1934.
- 14 — CHABANIER H. : Arch. Urol. Clinique Necker, vol. 2, fasc. 1 (1919).
- 15 — DELLA PORTA VITTORIO : Thèse Genève 1942. « Le rein des diabétiques ».
- 16 — ESCHBACH : Thèse Strasbourg 1939, n° 84.
- 17 — FISHER et NOBLE : L'insuline dans l'urine — Am. J. of physiol. 67, 1923.
- 18 — GIMÉNEZ DIAZ et CAUDERIA : Fonctions rénales et régulation de la glycémie. Revista. clinic. Espan., 15, 2, 32, n° 3, 177, 1949.
- 19 — GOVAERTS P. : Influence de l'inégalité fonctionnelle des néphrons sur l'allure de l'excrétion rénale du glucose : Journ. Urol., 55, Supplément, n° 10, 2, 1949. pp. 763-766.
- 20 — GRANT J.-L. : New. England J. Méd., Tome 251, 1954, pp. 302-304.
- 21 — HAMBURGER J., RICKEVAERT, DUIZEN M. : Influence de la diurèse sur l'excrétion du mannitol par le rein. Soc. Biol., 25 juin 1949.
- 22 — HUGUET S. : Formes anatomocliniques des néphropathies des diabétiques. La glomérulosclérose diabétique : E.M.C. tome 6, fiche rose 10.613, 1re édition. 1944.
- 23 — KIMMELSTIEL et WILSON : Am. J. Path., 12, 1, 45-98, 1936.
- 24 — KLEMPERER : Ueber regulatorische glykosurie und renalem diabetes Verhandlungen der Vereins für innere Medizin zu Berlin. 18 mai 1896. 5, 67.
- 25 — LECORCHE et TALAMON : Traité de l'albuminurie et du mal de Bright. Doin, éditeur — Paris 1888.

- 26 — LÉPINE R. : Revue de Médecine 1897, p. 832. « Hyperglycémie extraordinaire chez une femme diabétique avec lésions rénales ».
- 27 — LOEPER, LEMAIRE et RAVIER : Action de l'insuline chez les rénaux. Le Progrès Médical, n° 44, 1928, p. 1.823.
- 28 — LOEPER, LEMAIRE et RAVIER : Action de l'insuline chez les sujets à reins sains et malades. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôpit. Paris. 52, 1928. pp. 1.283-1.290.
- 29 — LOEPER, LEMAIRE et TONNET : Accroissement de l'action de l'insuline à la suite de la production expérimentale de l'imperméabilité rénale. C.R. Soc. de Biol. 99, 1928, pp. 19-20.
- 30 — LOEPER, RAVIER et TONNET : Accroissement et prolongation de l'action de l'insuline chez l'homme dans les cas d'imperméabilité rénale. C.R. Soc. de Biol., 99, 1928, pp. 20-21.
- 31 — RICHARDS : Methods and results of direct investigations of the fonction in the Kidney. Williams and Wilkins. Baltimore, 1929.
- 32 — ROCH M., MARTIN E. et F. SCICLOUNNOFF : Rapports entre la glycémie et la glycosurie ; Acta Medica Scandinavica 1936. tome 88, pp. 1 à 38.
- 33 — SEVKI YENER : Deux cas de diabète compliqué de syndrome de K.W. Sem. Méd. Hôp. Paris, tome 23, n° 7, pp. 109-110 (10 janvier 1951).
- 34 — SHANNON A. et FISHER : Am. J. Physiol., vol. 122, 765. 1938.
- 35 — SMITH H.-V. : The physiology of the Kidney — Oxford. Univers. Press. New-York, 1937.
- 36 — TRAISSAC F.-J. : « Le rein dans le diabète ». Journées du Diabète, Vals-les-Bains ; rapports. 1952, p. 69.
- 37 — TRINQUIER E.-F. : Thèse Bordeaux 1933-1934.

II. — INSUFFISANCE HEPATIQUE ET DIABETE

- 38 — BERNARD Cl. : Leçons sur le diabète et la glycogénèse animale. Baillière, éditeur — 1877, pp. 355-357.
- 39 — BORDLEY J. : Disappearance of diabete mellitus during the developpement of cirrhosis of the liver — Bull. J. Hopkins. Hosp. 1930. 47, pp. 113-122.

- 40 — BRULL et BARAC : Influence de l'hépatite infectieuse sur le diabète, 2me congrès. Intern. de Pathol. Géographique. Liège, juillet 1952.
- 41 — CAROLI, ETÈVE, BERTRAND : Sem. Hôp. Paris, 29, 12, 15 III. 53. pp. 607-613.
- 42 — CARRIÈRE C. et GINESTE P. : Foie et diabète sucré. La question du diabète hépatique. Gaz. Hôp. Paris. 1936. 114, 407-447.
- 43 — CHABROL E. et FALLOT P. : Les frontières hépatiques du diabète. Existe-t-il un diabète hépatique ? Bull. Assoc. Et. Physiol. du foie et nutr. 1948, 6, 15-40.
- 44 — DIEULAFOY : Le foie des diabétiques. Cliniques Médicales de l'Hôtel Dieu de Paris. 1901, IV. 252.
- 45 — FIESSINGER N. et BROUET : Le diabète pancréatico-splénique après la resorption d'ascite au cours des cirrhoses alcooliques — VIII^e Congrès français de Médecine, Québec. 1934. communication 129.
- 46 — FIESSINGER N. : Le diabète des cirrhoses en dehors du diabète bronzé. Clinique et Investigations. 344-358.
- 47 — HOFFMANN : Lehrbuch der Konstitutions Krankheiten. 1893.
- 48 — JOSLIN E.-P., ROOT H.-F., WHITE P., MARBLE A., et BAILEY C.-C. : The Treatment of Diabetes Mellitus, 1^o vol. Philadelphie, 1948, Lea et Fiebenger édit., 543-544.
- 49 — KRANES, JONES, ROOT et MALLORY : Case records of the Massachussets général Hospital. N. England. J. Méd., 1936, 214, 1.314-1.318.
- 50 — MIROUZE J. : Le foie diabétique. Aspects hormonaux. 1 vol. Paris. 1951. Expansion. Sc. Fsc. édit.
- 51 — MANN et BOLLMANN : Physiology of the impaired liver.
- 52 — MAURIAC P. : Congrès des études physiopathologiques du foie. Bruxelles, 1952.
- 53 — NAUNYN : Der diabete mellitus. Vienne 1906.
- 54 — NIGAY P. : Diabète sucré et cirrhose du foie. Thèse Paris 1929.
- 55 — PIRARD J. : Enquête sur les fonctions hépatiques de 154 diabétiques. Acta gastro-enterol. Belgica. 1951, 14, fasc. 9/10, 680-713.

- 56 — PUSINELLI (cité par Strieck) Berl. clin. Woch., 1896, 11, 739.
- 57 — QUINCKE (cité par Strieck) Berl. clin. Woch., 1876, 1, 259.
- 58 — REINBERG M.-H. et LIPSON : The association of Laennec's cirrhosis with diabetes mellitus. Ann. Int. Méd., 1950 33, 5, pp. 1.195-1.202.
- 59 — SELYE H. et DOSNE L. : Effect of cortin after partial and after complète hepatectomy. Am. J. Physiol., 1940, 128, 729.
- 60 — SOSKIN S. et LEVINE R. : Carbohydrate metabolism., 1 vol., 1947. The Chicago University Press., édit.
- 61 — STAUB H. : Problematik in physiologie — Klin. u. therapie der Leberkrank — Helv. Méd., 1950, 17, 376-398.
- 62 — STRIECK F. : Diabetes und Lebercirrhose. Deut. Arch. f. Klin. Med., 1936, 178 ; 167-170.
- 63 — VANOTTI A. : Congrès des études physiopathologiques du foie. Bruxelles, 1952.

III. — HYPOTHYROIDIE ET DIABETE

- 64 — ALTHAUSEN et STOCKHOLM : Arch. de Physiol., 1938, 123, 577.
- 65 — BASTENIE P.-A. : Sem. Hôp. Paris, 2 sept. 1950, 3, 519.
- 66 — DOHAN et LUCKENS : J. of Physiol., 122, 1938, p. 367.
- 67 — DAMBROSI : Endocrine régulation of the restoration of muscle glycogen after fatigue. Thèse. Buenos Aires University, 1934.
- 68 — DAUGERTHY : Penn. Méd. J. 45, 229, 1941.
- 69 — ESCAMILLA, LISSER, SHEPARDSON : Ann. Int. Méd. 9, 297, 1935.
- 70 — FONGI : Semana Méd. (Buenos Aires) 49, 984, 1942.
- 71 — FRASER, ALBRIGHT, SMITH : J. Clin. Endocrinol. 1948, 1, 297.
- 72 — FRUTEAU DE LACLOS : Effets d'un traitement thyroïdique sur l'état diabétique provoqué chez le rat blanc par injection intrapéritoniale d'alloxane. Annales d'Endocrinologie, 1954, tome 15, n° 4.

- 73 — HOUSSAY : *Endocrinology*, 1944, 35, 158.
- 74 — IVERSEN M. : *Acta Médica Scandinavica*, 1950, vol. 137, f. 3, pp. 217-226.
- 75 — JEANTET R. : Hypothyroïse dans le diabète sénile. Thèse Montpellier 1956. n° 76.
- 76 — JOSLIN, ROOT, WHITE : *The treatment of diabetes mellitus*. Philadelphia. 1956.
- 77 — LANGERON : « Le diabète », 1953, n° 3.
- 78 — LANGERON, MOLF, MICHAUX : Sur un cas de diabète sucré avec hypothyroïdie. *Ann. endocrin.* 1950, n° 6, pp. 598-602.
- 79 — MAC CULLAGH : *Cleveland Clin. Quart.*, 9, 123, 1942.
- 80 — MEANS : *The Thyroid and tr. diseases*, Philadelphia, 1948.
- 81 — MIROUZE J. : Journées du Diabète, Vals-les-Bains, 1952, Rapports. « Place des glandes endocrines hyperglycémiantes dans le diabète humain ». p. 125.
- 82 — RODRIGUES J. et SHERMANN J. : *Archivos Brasileiros de Medicina*. 1955, n° 7 et 8, vol. 45, p. 255.
- 83 — SHEPARDSON et WEVER : *Internat. Clin.* 4, 132, 1934.
- 84 — VERMUND H. : Diabète et myxœdème. *Acta Medica Scand.*, 1948, vol. 131.
- 85 — WILDER, Forster, PEMBERTON : *Proc. Staff. Meet. Mayo clinic.*, 8, 720, 1933.
- 86 — WINKLER : Disorders of the thyroid gland, in Duncan, G.G. : *Diseases of metabolism*, Philadelphia 1947.

IV. — HYPOCORTICISME ET DIABETE

- 87 — AZERAD E. : Métabolisme hydrocarboné dans l'association diabète-maladie d'Addison, EMC, tome 6 bis, fiche rose 10.517.
- 88 — BOULIN R. : *Médecine* 1953, 34, 1. pp. 15-16.
- 89 — BLANCHON P. : *Revue du praticien* 1952, 5, supplément 1, pp. 13-20.
- 90 — CHABROL E. : L'hypoglycémie du coma acidosique dans la cirrhose bronzée. *Actualités cliniques et thérapeutiques de la pathologie hépatique*. Masson, 1 vol. p. 259.

- 91 — CRAMPTON J.-H., S.-T. SCUDER and C.-D. DAVIS — Carbohydrate metabolism in the combination of diabetes mellitus and Addison's disease, as illustrated by a case. *Journ. Clin. Endocrino.* Vol. 9, n° 3, march 1939, p. 245.
- 92 — GILBERT-DREYFUS, FRED SIGUIER, MARCEL ZARA et HUBERT CHIMENÈS — Diabète sucré et maladie d'Addison — *Bull. et mem. Soc. Méd. Hôp. Paris*, séances du 28 janvier et 4 février 1955, p. 88.
- 93 — GILBERT-DREYFUS, Fred SIGUIER, Marcel ZARA et PRUNIER — Sur un cas d'Association de diabète sucré et maladie d'Addison. *Bull. et Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris*, séances des 28 janvier et 4 février 1955, p. 86.
- 94 — JOSLIN : *Treatment of diabetes mellitus*. 1 vol. 8° édit. 1947. p. 737.
- 95 — KNOWLTON A.-I. and KRITZLER R.-A. : The development of diabetes mellitus in Addison's disease ; case report with autopsy — *Journ. clin. endocrinol.*, vol. 9, n° 1, January 1949, p. 36.
- 96 — LABBÉ, BOULIN, ULLMANN : Diabète bronzé et insuffisance surrénale. *Bulletins et mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 23 oct. 1936. p. 1.347.
- 97 — LANCET ; 1954 1, 19 ; maladie d'Addison et diabète sucré, pages 962-964.
- 98 — RHIND E.-G. and Q. WILSON : Diabetes mellitus in Addison's disease *Lancet*, 2, 3.739, 1941 (July 12).
- 99 — SIMPSON L. : Addison's disease and diabetes mellitus in three patients — *journ. clinic. endocrin.*, vol. 9, n° 5, May 1949, p. 403.
- 100 — SPRAGUE R.-G., POWER M.-H., MASON H.-L., CLUXTON H.-E. : Metabolic effects of synthetic compound E. in 2 patients with Addison's disease and 1 with coexisting Addison's disease and diabetes mellitus. — *journ. clin. Invest.*, vol. XXVIII, n° 4, july 1949, p. 812.
- 101 — THORN G.-W. et CLINTON M. : Metabolic changes in a patient with Addison's disease following the onset of diabetes mellitus. — *Journ. Clin. endocrin.*, vol. 3, n° 6, june 1943, p. 335.
- 102 — THORN G.-W., and FORSHAM P.-H. : Adrenal cortical insufficiency in text book of endocrinology, 1950.

- 103 — WARD E., PARKIN T.-W., and HOWELL L.-P. : Diabetes mellitus and Addison's disease : report of a case with normal urinary corticosteroids and high insulin requirement. Proc. of the meetings of the Mayo clinic, vol. 25, n° 27, 29 March 1950, p. 145.

V. — HYPOPITUITARISME ET DIABETE

- 104 — ALEXANDER R.-I. : Fatal hypoglycoemia in a diabetic patient with pituitary necrosis. Brit. Med. J., 1953, 4.825. pp. 1.416-1.418.
- 105 — BASTENIE P.-A. : Guérison d'un diabète acromégalique par accident vasculaire au niveau de l'hypophyse. Acta clinica Belgica. Janvier 1946, 1, pp. 63-71.
- 106 — BERGLINGER W. : Pathologie der Hypophyse der Menschen. Leipzig 1932.
- 107 — BOULET P., SERRE H., MIROUZE J. : « Hypoglycémie post-diabétique » — Montpellier Médical — n° de juillet 1954, pp. 74 à 81.
- 108 — DEROT M. et RATHERY M. : Le rôle de l'hypophyse dans le diabète Gazette Médicale de France, 1, I, 1955.
- 109 — HÉDON L. et LOUBATIÈRES A. : Biologie Médicale XXXII, 49, 1942.
- 110 — HOUSSAY et BIASOTTI : Rev. Soc. Argent Biol., 6, 251, Abstracted in compt. Rend. Soc. Biol., 105, 121, 1930.
- 111 — ISRAEL S.-L. et CONSTON A.-S. : J.A.M.A., 148, 189, 1952.
- 112 — LEVIN M.-E. : Amélioration spontanée du diabète. Ann. Int. Med. 40, 1.230 ; 1954.
- 113 — LYALL et INNES J.-A. : Lancet, 1 : 318, 1935.
- 114 — MARTIN et POND : Pituitary insufficiency associated with diabetes mellitus — jour. cl. Endocr. Metab. 14 septembre 1954, pp. 1.046-1.055.
- 115 — MATHISEN H.-S. : Diabetes and hypopituitarism. Acta Medica Scandinavica. 1953, vol. 145, f. 5, p. 236-331.
- 116 — SAINTON P., SIMONNET H., et BROUHA L. : Endocrinologie. Masson. Paris 1937.
- 117 — SHEEHAN H.-L. : J. Path. Bact., 45 : 189, 1937.
- 118 — VANDENBROECK J. et FÉRIN J. : L'influence de l'insuffisance hypophysaire sur le cours du diabète pancréa-

tique. Une observation humaine. Annales d'endocrinologie, 26 juin 1947, 8, pp. 366-369.

119 — YOUNG F.-G. : Lancet, 2, 372, 1937.

VI. — DIVERS

120 — UZAN M. : Tunisie Médicale 1954, n° 3, 4 et 6 « Panorama actuel du diabète commun ».

121 — GROTT J.-V. : « Le diabète » 1956 n° 4 (juillet-août).
« Le diabète sucré envisagé du point de vue de sa possibilité de guérison ».

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.	7
PREMIÈRE PARTIE. — « Amélioration » du diabète par insuffisance rénale.	13
I. — Historique.	14
II. — Observations.	16
III. — Rapport entre la glycosurie et la glycémie. Ses variations en pathologie rénale.	22
1° Physiologie de l'excrétion rénale du glucose.	22
2° L'excrétion urinaire du glucose chez les diabétiques néphropathiques.	23
IV. — Fonctions rénales et sensibilité à l'insuline.	24
V. — Pronostic.	26
DEUXIÈME PARTIE. — « Amélioration » du diabète par insuffisance hépatique.	29
I. — Revue de la littérature.	30
II. — Observations.	32
III. — Interprétation physiopathologique.	42
IV. — Rôle cirrhogène du diabète.	46
V. — Pronostic.	48
TROISIÈME PARTIE. — « Amélioration » du diabète par insuffisance en hormones hyperglycémiantes.	49
Généralités.	49
<i>Chapitre I.</i> — Diabète et Myxœdème.	51
1° Effets du myxœdème sur le diabète ; étude clinique à l'aide de cinq observations.	52
2° Thyroxine et métabolisme hydrocarboné.	56
3° Essai pathogénique.	57

<i>Chapitre II.</i> — Diabète et maladie d'Addison.	60
1 ^o Manifestations cliniques de l'association Diabète-maladie d'Addison.	61
<i>a)</i> le diabète a précédé la maladie d'Addison.	61
<i>b)</i> la maladie d'Addison a précédé le diabète.	62
2 ^o Métabolisme hydro-carboné dans l'association Diabète-maladie d'Addison.	64
3 ^o Essai pathogénique.	65
<i>Chapitre III.</i> — Diabète et insuffisance hypophysaire.	68
1 ^o Observations.	69
2 ^o Interprétation physio-pathologique.	75
CONCLUSIONS.	79
BIBLIOGRAPHIE.	81

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

ETUDE CRITIQUE
DE L'AMÉLIORATION SPONTANÉE
DU DIABÈTE SUCRÉ

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 14 novembre 1956

Le Professeur,

P. BOULET

Vu :

Montpellier, le 14 novembre 1956.

Le Doyen,

G. GIRAUD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 15 novembre 1956.

Le Recteur,

J. F. ANGELLOZ

*La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises
dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme
propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni
improbation.*

THE JOURNAL OF THE
SOCIETY OF AMERICAN ARCHITECTS

THE JOURNAL OF THE
SOCIETY OF AMERICAN ARCHITECTS
PUBLISHED MONTHLY

Vol. 1, No. 1, January, 1901

CONTENTS

THE JOURNAL OF THE
SOCIETY OF AMERICAN ARCHITECTS

THE JOURNAL OF THE
SOCIETY OF AMERICAN ARCHITECTS

THE JOURNAL OF THE
SOCIETY OF AMERICAN ARCHITECTS
PUBLISHED MONTHLY
Vol. 1, No. 1, January, 1901

